

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00690

CXCR3 在肾细胞癌中的表达及其临床意义

徐遵礼[△], 王林辉[△], 陈伟, 刘冰, 杨庆, 吴震杰, 盛海波, 孙颖浩*

第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

[关键词] 肾肿瘤; CXCR3 受体; 免疫组织化学; 组织芯片

[中图分类号] R 737.11 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2012)06-0690-02

Expression of CXCR3 in renal cell carcinoma and its significance

XU Zun-li[△], WANG Lin-hui[△], CHEN Wei, LIU Bing, YANG Qing, WU Zhen-jie, SHENG Hai-bo, SUN Ying-hao*

Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Key words] kidney neoplasms; CXCR3 receptors; immunohistochemistry; tissue microarray

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(6): 690-691]

趋化因子及其受体是近年来肿瘤相关研究的热点之一, 研究表明趋化因子可能在包括穿入血管、锚定、穿出血管、免疫逃逸、增殖并血管生成等过程中发挥重要作用^[1]。趋化因子受体 3(CXCR3)及其配体已被证实多种肿瘤的发生发展、转移过程中有重要作用^[2-4]。CXCR3 高表达的恶性肿瘤细胞可能通过迁徙至表达其配体的特异性靶器官, 从而导致肿瘤发生转移^[5]。研究发现 CXCR3 与肾细胞癌的血管生成和肿瘤的生长、转移、预后等有关^[6]。本研究应用高通量的组芯技术和免疫组织化学染色法检测肾癌组织和对应癌旁正常肾组织中 CXCR3 的表达, 分析其与肾癌临床病理特征的关系, 初步探讨 CXCR3 作为肾癌治疗及预后分子靶标的可能价值。

1 材料和方法

1.1 标本 96 例肾细胞癌组织样本取自 2007 年 1 月至 2008 年 3 月间于我科接受手术治疗的患者, 均经病理学证实。96 例肾癌患者中有 2 例缺少癌旁组织, 故仅有 94 例对应的癌旁正常肾组织样本。患者术前均未接受任何抗癌治疗。男 59 例、女 37 例, 年龄 21~81 岁, 平均(55.5±12.40)岁。肿瘤直径 2.3~13.9 cm, 平均(6.27±2.45) cm。组织学类型: 透明细胞癌 84 例, 乳头状细胞癌 5 例, 嫌色细胞癌 2 例, 多房囊性细胞癌 2 例, 肾腺癌 1 例, 肉瘤样癌 1 例, 透明细胞肉瘤样变 1 例。Fuhrman 分级: I 级 12 例, II 级 46 例, III 级 36 例, IV 级 2 例。AJCC(2002 年)临床肿瘤分期: I 期 64 例, II 期 14 例, III 期 12 例, IV 期 6 例。TNM 分期: T₁N₀M₀ 64 例, T₁N₀M₁ 2 例, T₁N₁M₀ 1 例, T₁N₁M₁ 1 例, T₂N₀M₀ 14 例, T₂N₁M₀ 1 例, T₂N₀M₁ 2

例, T₃N₀M₀ 9 例, T₃N₁M₀ 1 例, T₄N₀M₁ 1 例。标本均经 10% 中性甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋。

1.2 组织芯片的制备 显微镜下对所需目的组织进行标记定位。用组织微阵列制作仪(Beecher 公司, MTA-1)制作受体蜡块, 依次从选取的肾癌和癌旁肾组织蜡块标记部位穿取直径为 2.0 mm 的组织芯头, 插入受体蜡块中并记录。用全自动组织切片机(Leica 公司, RM2165)切片, 片厚 4 μm, 切片裱附在防脱片处理的载玻片上, 60℃ 恒温烤片 16 h, 4℃ 保存备用。

1.3 免疫组化染色及结果判定 用 EnVision 二步法染色, DAB 显色。一抗鼠抗人 CXCR3 抗体(工作浓度 1:100)、mHRP-DAB 试剂盒均购自 R&D 公司。结果判定: 依染色细胞的染色强度和阳性率记分, 阳性着色强度按无色、淡棕色、棕黄色和棕褐色分别记为 0、1、2、3 分; 阳性细胞率按 <5%、5%~35%、36%~70% 和 >70% 分别记为 0、1、2、3 分。取两项评分的乘积进行评分, ≤1 分为阴性、2~3 分为弱阳性、4~5 分为中度阳性、≥6 分为强阳性。肾癌及癌旁组织蜡块均取两个点行免疫组化, 结果以阳性率较高者为准。细胞整体阳性率以胞质阳性率与胞核阳性率之和的一半进行统计。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 不同组间率的比较采用 χ^2 检验。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 CXCR3 在肾癌和癌旁组织中的表达 CXCR3 在肾癌和癌旁组织中均有表达, 在肾癌组织中的表达阳性率(85.4%, 82/96)高于癌旁组织(73.4%, 69/94), 差异有统计

[收稿日期] 2012-03-30 [接受日期] 2012-04-10

[基金项目] 上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12010115), 上海市重点学科项目。Supported by the Municipal Hospital's Project for Emerging and Frontier Technology of Shanghai (SHDC12010115) and Project for the Key Discipline of Shanghai.

[作者简介] 徐遵礼, 硕士生。E-mail: xuzunli@163.com; 王林辉, 博士, 教授、主任医师。E-mail: wlhui@medmail.com.cn

[△]共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-818734098, E-mail: sunyh@medmail.com.cn

学意义($\chi^2 = 35.133, P = 0.000$)。CXCR3 在肾癌组织的胞质和细胞核内均有较强表达(图 1A),而在癌旁组织中多表达在胞质中,细胞核内有少量表达(图 1B)。

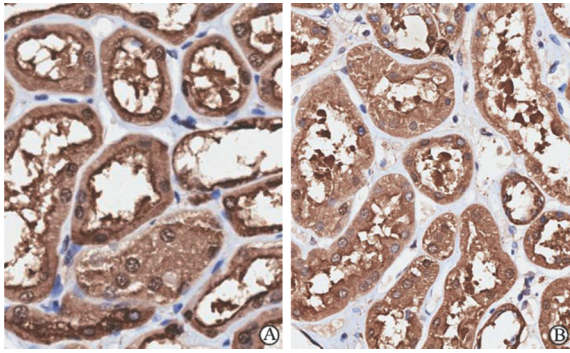


图 1 CXCR3 在肾癌组织(A)和癌旁正常组织(B)中免疫组化染色结果

Original magnification: $\times 200$

2.2 CXCR3 表达与肾癌临床病理特征的关系 CXCR3 的表达与 Fuhrman 分级有关, Fuhrman 分级高(Ⅲ~Ⅳ)的肾癌组织 CXCR3 阳性表达率为 94.7%, 高于 Fuhrman 分级低(Ⅰ~Ⅱ)的肾癌组织(79.3%), 差异有统计学意义($P = 0.036$)。CXCR3 的表达与患者年龄、性别及肿瘤最大径、组织类型、临床 TNM 分期、淋巴结或远处转移均无关(表 1)。

表 1 CXCR3 表达与肾癌临床病理特征的关系

特征	N	CXCR3(+) n(%)	CXCR3(-) n(%)	χ^2	P 值
年龄(岁)				0.004	0.950
≤60	61	52(85.2)	9(14.8)		
>60	35	30(85.7)	5(14.3)		
性别				2.026	0.155
男	59	48(81.4)	11(18.6)		
女	37	34(91.9)	3(8.1)		
肿瘤最大径 d/cm				0.000	1.000
≤7	68	58(85.3)	10(14.7)		
>7	28	24(85.7)	4(14.3)		
组织类型				0.430	0.512
透明细胞癌	84	73(86.9)	11(13.1)		
其他类型	12	9(75.0)	3(25.0)		
TNM 分期				0.695	0.405
Ⅰ~Ⅱ	78	65(83.3)	13(16.7)		
Ⅲ~Ⅳ	18	17(94.4)	1(5.6)		
淋巴结或远处转移				0.000	1.000
有	9	8(88.9)	1(11.1)		
无	87	74(85.1)	13(14.9)		
Fuhrman 分级				4.386	0.036
Ⅰ~Ⅱ	58	46(79.3)	12(20.7)		
Ⅲ~Ⅳ	38	36(94.7)	2(5.3)		

3 讨论

Suyama 等^[6]发现 CXCR3 及其配体 CXCL9、CXCL11 在肾癌组织中均高表达,且 CXCR3 表达的上调存在于肾癌细胞中及肾癌组织微环境的其他细胞内。Kondo 等^[3]研究 CXCR3 及其配体在原发性肾癌中基因表达,发现肿瘤组织中 CXCR3 基因表达升高,且与 Th1 细胞介导的免疫反应有关;进一步发现 CXCL9 基因的高表达是肿瘤患者无病生存率的

良好预测因子。本研究中, CXCR3 在肾癌组织中的阳性表达率高于癌旁正常肾组织。CXCR3 在肾癌组织的胞质和细胞核内均有较强表达,而在癌旁组织中则多表达在胞质中,细胞核内有少量表达,与文献报道^[6]相似。在一组乳腺癌的研究中, CXCR3 在所有被检测样本的恶性上皮细胞中都有表达,其中 88% 的样本呈强阳性,阳性表达均在细胞质及包膜,少量表达在间质细胞^[2]。说明不同类型的肿瘤细胞中 CXCR3 的表达和定位有所差异,具体原因待进一步研究。

CXCR3 与肿瘤患者的临床病理特征及预后、转移的关系,研究结果不一致。有研究表明 CXCR3 的表达与乳腺癌的 pTNM 分期、肿瘤大小和淋巴结转移累计数目呈正相关^[3]。一组关于结肠癌的研究显示 CXCR3 表达与结肠癌患者年龄、性别、组织类型、分化程度均无关,与肝脏转移、淋巴结转移有关^[4]。Klatte 等^[7]发现在行根治术的局限性肾癌患者组织中, 96% 的肾癌样本有 CXCR3 阳性表达,染色强度约 68%, CXCR3 与 ECOG 评分、T 分期、肿瘤分级、有无癌栓或有无肉瘤样变等均无明显关系。本研究中, CXCR3 在肾癌中的表达阳性率与肾癌患者的年龄、性别、肿瘤最大径、组织类型、AJCC 分期和肿瘤是否有淋巴结及远处转移均无关,而与 Fuhrman 分级有关, Fuhrman 分级高(Ⅲ~Ⅳ)的肾癌组织的 CXCR3 表达阳性率高于 Fuhrman 分级低(Ⅰ~Ⅱ)的肾癌组织,表明 CXCR3 表达阳性率高的肾癌患者其肿瘤恶性程度可能较高。CXCR3 表达与患者预后相关指标的具体关系需大样本、长时间随访研究证实。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Vlahakis S R, Villasis-Keever A, Gomez T S, Bren G D, Paya CV. Human immunodeficiency virus-induced apoptosis of human hepatocytes via CXCR4[J]. J Infect Dis, 2003, 188:1455-1460.
- [2] Ma X, Norsworthy K, Kundu N, Rodgers W H, Gimotty P A, Goloubeva O, et al. CXCR3 expression is associated with poor survival in breast cancer and promotes metastasis in a murine model[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8:490-498.
- [3] Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Osaka Y, Futatsuyama K, et al. Favorable prognosis of renal cell carcinoma with increased expression of chemokines associated with a Th1-type immune response[J]. Cancer Sci, 2006, 97:780-786.
- [4] Kawada K, Sonoshita M, Sakashita H, Takabayashi A, Yamaoka Y, Manabe T, et al. Pivotal role of CXCR3 in melanoma cell metastasis to lymph nodes[J]. Cancer Res, 2004, 64:4010-4017.
- [5] Zipin-Roitman A, Meshel T, Sagi-Assif O, Shalmon B, Avivi C, Pfeffer R M, et al. CXCL10 promotes invasion-related properties in human colorectal carcinoma cells[J]. Cancer Res, 2007, 67:3396-3405.
- [6] Suyama T, Furuya M, Nishiyama M, Kasuya Y, Kimura S, Ichikawa T, et al. Up-regulation of the interferon gamma (IFN-gamma)-inducible chemokines IFN-inducible T-cell alpha chemoattractant and monokine induced by IFN-gamma and of their receptor CXCR3 in human renal cell carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103:258-267.
- [7] Klatte T, Seligson D B, Leppert J T, Riggs S B, Yu H, Zomorodian N, et al. The chemokine receptor CXCR3 is an independent prognostic factor in patients with localized clear cell renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2008, 179:61-66.

[本文编辑] 周燕娟, 孙岩