

胃肠道间质瘤预后相关分子标记物的研究进展

赵晶晶, 邹晓平

南京大学医学院附属鼓楼医院消化科, 江苏 南京 210009

摘要: 胃肠道间质瘤(GISTs)是最常见的消化系统间叶源性肿瘤,目前普遍认为 GISTs 是起源于 Cajal 间质细胞。其生物学行为非常复杂,准确的判断肿瘤的恶性潜能及预后,对于临床医师制定治疗方案十分重要。随着免疫组化及分子生物技术的进展,已有研究发现一些与 GISTs 预后相关的分子标记物,分析这些分子在肿瘤中的表达情况,可以协助我们更好的判断患者的预后、甚至发现新的治疗靶点以协助治疗。

关键词: 胃肠道间质瘤; 分子标记物; Ki-67; P53; HuR; Fascin-1; SLUG; 生存素; 埃兹蛋白; 脂肪酸合成酶

中图分类号: R 735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)05-0686-03

胃肠道间质瘤(GISTs)是起源于 Cajal 间质细胞的一种间叶源性肿瘤,根据其不同的组织学形态,GISTs 可分为三种类型:梭形细胞型(70%)、上皮样细胞型(20%)及混合型(10%)。GISTs 可以发生在消化道的任意部位,最常见的部位是胃,其次为空肠和回肠、十二指肠及结直肠。80%~90%的胃肠道间质瘤发生 KIT 基因活化突变,5%~10%的 GIST 存在 PDGFRA 基因获得性突变。大多数 GISTs 免疫组化染色显示 CD117、DOG-1 阳性,这是诊断 GISTs 的重要分子标记物。GISTs 的生物学行为复杂多变,临床表现从良性到高度恶性跨度很大。目前主要根据肿瘤大小、肿瘤部位、核分裂像等指标进行 GISTs 的危险度分级,从而评估肿瘤的复发概率。但事实上,现有的危险度分级标准存在局限性,并不能准确的评估 GISTs 的恶性潜能。本文就与 GISTs 预后相关的分子标记物做如下综述。

1 Ki-67

Ki-67 是细胞增殖相关的核抗原,与细胞的有丝分裂活动密切相关。在细胞周期的 G1 期开始表达,S 和 G2 期表达增加,M 期达到高峰,在细胞分裂的晚期很快消失,G0 期中没有表达。Ki-67 标记指数已经成为检测肿瘤细胞增殖活性的一个重要指标,并且在临床上广泛地用于评估多种恶性肿瘤的预后,例如乳腺癌就是研究最多的恶性肿瘤之一^[1-2]。同样在 GISTs 中,Ki-67 的预测价值也一直是人们研究的热点。研究表明,Ki-67 可作为 GISTs 患者无疾病生存率的独立预后因子,可以加入现有的 GISTs 危险度分级标准作为补充,而且 Ki-67 指数 >8% 可能是导致伊马替尼辅助治疗效果不佳的一个不良因素^[3]。Turkel Kucukmetin 等^[4]的研究则指出,Ki-67 指数 >10% 是能独立预测 GISTs 生存率的指标。因此,Ki-67 标记指数对于 GISTs 的预后意义尚无统一标准,需要进一步的研究。

2 P53

P53 是最广为人知的肿瘤抑制基因,它通过介导细胞凋亡

来发挥其生物学作用。野生型 P53 能促进细胞凋亡发挥抑癌作用,一旦发生突变,P53 基因丧失正常的功能,会导致细胞过度增殖、促进肿瘤发生发展。P53 基因是迄今为止发现的与人类肿瘤相关性最高的基因,约 50% 的人类肿瘤与 P53 基因突变有关,包括乳腺癌、胃癌、结肠癌、肺癌等。Yoo 等^[5]对 145 例小肠间质瘤患者的资料进行回顾性分析,发现 P53 过表达与小肠间质瘤患者较短的无复发生存相关,提示 P53 可能是小肠间质瘤复发相关的一个预后指标。Kim 等^[6]对 136 例 ≤5 cm 的患者进行术后随访,发现 P53 的异常表达与肿瘤的复发明显相关。还有许多类似的研究都显示 P53 与 GISTs 的复发有关,提示 P53 对评估肿瘤的预后有一定的价值^[7-9]。

3 脂肪酸合成酶

脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN),是脂质从头合成过程中的一种多功能同型二聚体酶。FASN 通常表达增加以催化棕榈酸酯的合成,从而维持能量底物和脂筏的稳态。肿瘤细胞的快速增殖需要脂类物质的大量合成来供其所需,在许多恶性肿瘤中,FASN 的过表达与不良的生物学行为相关^[10]。Rossi 等^[11]首先证明 FASN 的表达在高危组和发生转移的 GISTs 中明显上升,认为 FASN 的过表达可能促进细胞的增殖。Li 等^[12]的一项研究表明,FASN 的表达随着 GISTs 的危险度升高而增加,FASN 高表达的肿瘤患者有较短的无疾病生存,提示 FASN 是一个独立的不良预后因子。此外,在发生突变的 GISTs 细胞中,抑制 FASN 可以明显提高伊马替尼的敏感性,这或许对伊马替尼耐药的患者提供潜在的治疗方法。

4 HuR

HuR 是一种 RNA 结合蛋白,HuR 可以在转录后调节多种靶基因的表达。HuR 主要位于细胞核中,但它发挥生物学功能时需要从细胞核转移到细胞质^[13-15]。已有研究表明,HuR 的高表达会影响一些肿瘤的预后^[16-18]。Wei 等^[19]发现肿瘤直径越大、NIH 危险度级别越高的 GISTs,细胞质中的 HuR 表达

更加明显,并与 Ki-67 和 Cyclin A 的表达呈正相关。在单因素和多因素分析中,细胞质的 HuR 表达与肿瘤患者的无疾病生存率都显示出独立的相关性。目前关于 HuR 与 GISTs 的研究仍较少,将来需要更进一步的探索 HuR 的生物学功能,揭示它在 GISTs 中的预后价值。

5 Fascin-1

Fascin-1 是肌动蛋白结合蛋白,在调节细胞的粘附和迁移过程中起关键作用。人类正常组织中存在三种不同的 Fascin 蛋白亚型,Fascin-1 广泛表达于间质组织和神经系统,Fascin-2 和 Fascin-3 蛋白分别特定表达于视网膜光感受器细胞核睾丸组织中^[20]。尽管在正常上皮组织中 Fascin-1 的表达很低甚至没有,但在一些肿瘤组织中,Fascin-1 的表达明显上调,包括肺、食管、胃、结肠、胰腺和膀胱肿瘤^[21-26]。而且,Fascin-1 的表达与一些肿瘤的不良预后和转移相关^[22-24]。在 GISTs 中,研究者发现 Fascin-1 的过表达与一些不良的病理因素显著相关,包括肿瘤大小、核分裂像计数、危险度分级和黏膜溃疡等,而且与较短的无疾病生存相关。这些结果提示 Fascin-1 可能在 GISTs 的发展过程中扮演重要的角色,或许是一个能预测肿瘤恶性行为的生物标记物^[27]。

6 Survivin

Survivin 是凋亡抑制蛋白家族的成员之一,在大多数肿瘤和胚胎组织中有表达,但在分化成熟的正常组织中没有表达。既往研究表明,Survivin 过表达有致癌潜能^[28]。Yun 等^[29]证明 miR-494 通过下调 Survivin 而诱导 GISTs 肿瘤细胞的周期发生改变,并首次证明 Survivin 是一种新型 KIT 基因的转录调控因子。免疫组化结果提示 Survivin 表达与肿瘤大小及核分裂像有关,生存分析结果显示 Survivin 高表达的患者有较差的生存率。因此,Survivin 与 GISTs 的预后可能密切相关,但具体的作用机制需要更深入的研究。

7 埃兹蛋白(Ezrin)

Ezrin 是 ERM(ezrin/radixin/moesin,即埃兹蛋白/根蛋白/膜突蛋白)家族蛋白成员之一,是细胞膜和细胞骨架之间的连接蛋白。Ezrin 蛋白参与了细胞粘附、细胞运动、细胞形态的维持及细胞信号转导。越来越多的证据显示 Ezrin 蛋白过表达与一些上皮性和间质性肿瘤的高转移倾向有关^[30-32]。Koon 等^[33]发现 Ezrin 在恶性 GISTs 中表达明显上升。Wei 等^[34]的研究表明,Ezrin 在 2/3 的 GISTs 中发生过表达现象,尤其是在非胃部位的间质瘤中表达更明显。虽然没有发现 Ezrin 的过表达与肿瘤大小、核分裂像及 NIH 分级有关,但 Ezrin 过表达的肿瘤患者其无疾病生存期更短,且复发风险升高 2 倍,这提示 Ezrin 对判断 GISTs 的预后有一定的价值。

8 SLUG

SLUG(SNAI2 的蛋白产物)是锌指转录因子 SNAIL 家族的成员之一,它参与胚胎形成过程中细胞的转移及肿瘤细胞

的入侵和转移。SNAIL(SNAI1 的产物)和 SLUG 在一些人类肿瘤中表达,并且它们的表达与肿瘤的复发、转移及预后相关^[35-36]。SLUG 的下调会抑制结肠癌、前列腺癌及食管癌细胞系的增殖,同样在人类胶质母细胞瘤中 SLUG 的过表达会促进细胞增殖^[37-40]。Pulkka 等^[41]研究 SLUG 在 GISTs 中的作用,在 GIST 细胞系中下调 SLUG 表达可以抑制细胞增殖、促进细胞死亡,SLUG 高表达的 GISTs 患者有较短的无复发生存期。

GISTs 的生物学行为比较独特,现有的危险度分级标准存在一定的局限性。随着分子生物学技术的发展,各种与 GISTs 预后相关的分子标记物逐步被人们发现。未来我们需要更深入的大样本研究,去揭示这些分子在 GISTs 发生发展过程中的生物学机制,这对 GISTs 的预后判断、治疗有重要意义。

参考文献

- [1] Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, et al. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis[J]. *Oncology*, 2013, 84(4): 219-225.
- [2] Pathmanathan N, Balleine RL. Ki67 and proliferation in breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(6): 512-516.
- [3] Zhao WY, Xu J, Wang M, et al. Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2298-2304.
- [4] Turkel Kucukmetin N, Cicek B, Saruc M, et al. Ki67 as a prognostic factor for long-term outcome following surgery in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(11): 1276-1280.
- [5] Yoo C, Koh YW, Park YS, et al. Prognostic relevance of p53 overexpression in gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: potential implication for adjuvant treatment with imatinib[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(Suppl 3): S362-S369.
- [6] Kim MY, Park YS, Choi KD, et al. Predictors of recurrence after resection of small gastric gastrointestinal stromal tumors of 5 cm or less[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(2): 130-137.
- [7] Li JH, Zhang HT, Chen ZB, et al. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12): 15969-15976.
- [8] Romeo S, Debiec-Rychter M, Van Glabbeke M, et al. Cell cycle/apoptosis molecule expression correlates with imatinib response in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12): 4191-4198.
- [9] Pauser U, Schmedt Auf der Günne N, Klöppel G, et al. P53 expression is significantly correlated with high risk of malignancy and epithelioid differentiation in GISTs. An immunohistochemical study of 104 cases[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 204.
- [10] Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 763-777.
- [11] Rossi S, Ou W, Tang D, et al. Gastrointestinal stromal tumours overexpress fatty acid synthase[J]. *J Pathol*, 2006, 209(3): 369-375.
- [12] Li CF, Fang FM, Chen YY, et al. Overexpressed fatty acid synthase in gastrointestinal stromal tumors: targeting a progression-associated

- metabolic driver enhances the antitumor effect of imatinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16):4908-4918.
- [13] Kim MY, Hur J, Jeong S. Emerging roles of RNA and RNA-binding protein network in cancer cells [J]. *BMB Rep*, 2009, 42:125-130.
- [14] Brennan CM, Steitz JA. HuR and mRNA stability [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58(2):266-277.
- [15] Abdelmohsen K, Gorospe M. Posttranscriptional regulation of cancer traits by HuR [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2010, 1(2):214-229.
- [16] Erkinheimo TL, Lassus H, Sivula A, et al. Cytoplasmic HuR expression correlates with poor outcome and with cyclooxygenase 2 expression in serous ovarian carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(22):7591-7594.
- [17] Heinonen M, Bono P, Narko K, et al. Cytoplasmic HuR expression is a prognostic factor in invasive ductal breast carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6):2157-2161.
- [18] Mrena J, Wiksten JP, Thiel A, et al. Cyclooxygenase-2 is an independent prognostic factor in gastric cancer and its expression is regulated by the messenger RNA stability factor HuR [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20):7362-7368.
- [19] Wei YC, Chou FF, Li CF, et al. HuR cytoplasmic expression is associated with increased cyclin A expression and inferior disease-free survival in patients with gastrointestinal stromal tumours (GISTs) [J]. *Histopathology*, 2013, 63(4):445-454.
- [20] Hashimoto Y, Kim DJ, Adams JC. The roles of fascins in health and disease [J]. *J Pathol*, 2011, 224(3):289-300.
- [21] Yamaguchi H, Inoue T, Eguchi T, et al. Fascin overexpression in intraductal papillary mucinous neoplasms (adenomas, borderline neoplasms, and carcinomas) of the pancreas, correlated with increased histological grade [J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(5):552-561.
- [22] Pelosi G, Pastorino U, Pasini F, et al. Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I nonsmall cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(4):537-547.
- [23] Hashimoto Y, Ito T, Inoue H, et al. Prognostic significance of fascin overexpression in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(7):2597-2605.
- [24] Hashimoto Y, Shimada Y, Kawamura J, et al. The prognostic relevance of fascin expression in human gastric carcinoma [J]. *Oncology*, 2004, 67(3/4):262-270.
- [25] Jawhari AU, Buda A, Jenkins M, et al. Fascin, an actin-bundling protein, modulates colonic epithelial cell invasiveness and differentiation in vitro [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(1):69-80.
- [26] Tong GX, Yee H, Chiriboga L, et al. Fascin-1 expression in papillary and invasive urothelial carcinomas of the urinary bladder [J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(7):741-746.
- [27] Yamamoto H, Kohashi K, Fujita A, et al. Fascin-1 overexpression and miR-133b downregulation in the progression of gastrointestinal stromal tumor [J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(4):563-571.
- [28] Machtay M, Jeremic B. Complex and controversial issues in locally advanced non-small cell lung carcinoma [J]. *Semin Surg Oncol*, 2003, 21(2):128-137.
- [29] Yun S, Kim WK, Kwon Y, et al. Survivin is a novel transcription regulator of KIT and is downregulated by miRNA-494 in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(10):2080-2093.
- [30] Khanna C, Wan XL, Bose S, et al. The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis [J]. *Nat Med*, 2004, 10(2):182-186.
- [31] Kim MS, Cho WH, Song WS, et al. Prognostic significance of ezrin expression in pleomorphic malignant fibrous histiocytoma [J]. *Anti-cancer Res*, 2007, 27(2):1171-1178.
- [32] Weng WH, Ahlén J, Aström K, et al. Prognostic impact of immunohistochemical expression of ezrin in highly malignant soft tissue sarcomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(17):6198-6204.
- [33] Koon N, Schneider-Stock R, Sarlomo-Rikala M, et al. Molecular targets for tumour progression in gastrointestinal stromal tumours [J]. *Gut*, 2004, 53(2):235-240.
- [34] Wei YC, Li CF, Yu SC, et al. Ezrin overexpression in gastrointestinal stromal tumors; an independent adverse prognosticator associated with the non-gastric location [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(10):1351-1360.
- [35] Cobaleda C, Pérez-Caro M, Vicente-Dueñas C, et al. Function of the zinc-finger transcription factor SNAI2 in cancer and development [J]. *Annu Rev Genet*, 2007, 41:41-61.
- [36] Wang YF, Shi J, Chai KQ, et al. The role of snail in EMT and tumorigenesis [J]. *CCDT*, 2013, 13(9):963-972.
- [37] Emadi Baygi M, Soheili ZS, Essmann F, et al. Slug/SNAI2 regulates cell proliferation and invasiveness of metastatic prostate cancer cell lines [J]. *Tumour Biol*, 2010, 31(4):297-307.
- [38] Zhang KJ, Zhang SY, Jiao XL, et al. Slug regulates proliferation and invasiveness of esophageal adenocarcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(4):1089-1100.
- [39] Qian J, Liu H, Chen WS, et al. Knockdown of Slug by RNAi inhibits the proliferation and invasion of HCT116 colorectal cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(4):1055-1059.
- [40] Yang HW, Menon LG, Black PM, et al. SNAI2/Slug promotes growth and invasion in human gliomas [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:301.
- [41] Pulkka OP, Nilsson B, Sarlomo-Rikala M, et al. SLUG transcription factor: a pro-survival and prognostic factor in gastrointestinal stromal tumor [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(9):1195-1202.

收稿日期:2018-11-22 修回日期:2018-12-25 编辑:王国品