

MUM1 蛋白表达与黑色素瘤的临床病理特征相关性分析*

赵燕^{1,2**}, 杨文秀^{1***}, 冯江龙¹

(1. 贵州医科大学 临床医学院 病理学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院 眼科, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] 目的: 探讨多发性骨髓瘤癌基因(MUM1)蛋白表达与黑色素瘤(MM)患者临床病理特征的关系。方法: 收集 60 例 MM 患者的临床病理资料, 以同期的肿瘤切缘正常组织 60 例作为对照组, 采用免疫组织化学法检测 MUM1 蛋白表达。结果: MUM1 阳性信号定位于细胞核, 表现为细胞核的棕褐色颗粒状信号; MM 组患者的 MUM1 蛋白阳性率明显高于对照组, 差异有高度统计学意义($P < 0.001$); MUM1 蛋白阳性组和阴性组之间的肿瘤转移、复发差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但性别、年龄、吸烟、肿瘤直径、TNM 分期、肿瘤分化的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: MUM1 蛋白阳性表达与 MM 肿瘤的复发、转移有关, 可能是 MM 不良预后的相关因素。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 黑色素瘤; 免疫组织化学; 蛋白; 病理特征

[中图分类号] R320.67; R310.44 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2019)09-1101-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.09.023

Analysis of the Correlation between the Expression of MUM1 Protein and the Clinicopathological Features of Melanoma

ZHAO Yan^{1,2}, YANG Wenxiu¹, FENG Jianglong¹

(1. Department of Pathology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China;

2. Department of Ophthalmology, Guizhou People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To explore the relationship and significance between the expression of MUM1 and the clinicopathological characteristics of melanoma. Methods: The clinical pathological diagnosis information of 60 cases of MM patients was collected while 60 patients with normal tumor margin were selected as control group. MUM1 protein expression of them was detected by immunohistochemistry. Results: MUM1 positive signal was located in the nucleus and manifested as the brown granular signal of the nucleus. The positive rate of MUM1 protein in the MM group was significantly higher than that in the control group, and the difference was highly statistically significant ($P < 0.001$). There were statistically significant differences in tumor metastasis and recurrence between the MUM1 protein - positive group and the negative group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but no statistically significant differences in gender, age, smoking, tumor diameter, TNM stage and tumor differentiation ($P > 0.05$). Conclusion: MUM1 protein can be used as a diagnostic index of the MM. MUM1 protein positive expression is associated with the recurrence and metastasis of MM tumor, which may be a related factor for the poor prognosis of malignant melanoma.

[Key words] multiple myeloma; melanoma; immunohistochemistry; protein; pathologic characteristics

*[基金项目] 贵阳市科技局贵州医科大学联合基金(GY2016-4)
** 贵州医科大学 2019 级同等学力研究生
*** 通信作者 E-mail: ypq1964@163.com
网络出版时间: 2019-09-16 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190916.2137.023.html>

黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是起源于神经嵴黑色素细胞、恶性程度较高的肿瘤,常见于皮肤、眼部及黏膜组织^[1-2],近年来发病率有不断上升的趋势^[3]。MM起病隐匿、恶性程度高,易发生早期转移,目前尚无有效的系统治疗方法,病死率较高^[4-6]。因此,早发现、早诊断、早治疗可以明显提高MM患者的生存率。由于MM的病理形态多样、临床特征往往缺乏特异性,极易造成误诊或漏诊,因此探讨MM免疫组织化学染色的诊断方法,是有望提高MM患者早期诊断率和生存率的关键。多发性骨髓瘤癌基因(multiple myeloma, MUM1)是一种多发性骨髓瘤的相关基因,又称干扰素调节因子4(interferon regulator 4, IRF4),近年来发现在神经嵴和黑色素细胞中有表达^[7]。已有研究显示,IRF4的基因多态性与黑色素细胞的分化发育和色素形成有关^[8-9];研究认为MM的发生发展涉及到多条信号通路的异常,IRF4基因多态性与这些信号通路的异常有关^[10]。IRF4基因编码的MUM1蛋白在MM细胞中表达,其表达与MM的其他免疫表型有不同程度的关联,在原发和转移性MM中表达也不同^[11]。目前,IRF4基因多态性对黑色素细胞分化发育及MM的影响报道较多见,然而IRF4编码的MUM1蛋白的表达与MM临床病理特征的关系尚未见报道。因此,本研究通过免疫组织化学法检测60例MM患者中MUM1蛋白表达,探讨MUM1蛋白表达与MM临床病理特征的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2013年3月-2018年3月MM手术切除病例,按照MM2005年WHO的MM分类诊断标准^[12-13],筛选出临床病理资料相对完整的60例MM患者,男32例,女28例;年龄23~65岁,平均 (43.2 ± 2.39) 岁;病程1~5年,平均 (2.78 ± 0.89) 年;病变部位发生在皮肤31例,鼻腔黏膜15例,直肠4例,结肠5例,眼脉络膜5例;既往史有黑痣史39例,外伤史10例和其他11例;临床分期为I、II期40例,III、IV期20例。以同期的肿瘤切缘正常组织60例作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE) 取手术切除的MM组织及肿瘤边缘正常组织,石蜡包埋、切片厚3 μm ,60 $^{\circ}\text{C}$ 烤片0.5 h,4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用;Harris苏木精染色,盐酸酒精分化,氨水返蓝,脱水,透明,封片。

1.2.2 免疫组织化学两步法(power vision “two-step histostaining” reagent, PV) 石蜡包埋组织切片厚3 μm ,脱蜡、水化、消除内源性过氧化物酶;采用乙二醇四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) pH 9.0高压热修复,链霉菌亲和素-过氧化物酶(streptavidin-peroxidase, SP)3步法,3,3'-二氨基联苯胺(3,3-Diaminobenzidine, DAB)显色,Harris苏木精复染,脱水,透明,封片;MUM1(福州迈新生物技术开发有限公司,1:50)为抗体,阳性对照MUM1蛋白为活化B细胞型弥漫大B细胞淋巴瘤(activated B-cell type diffuse large B cell lymphoma, ABC-DLBCL),用pH 7.0的0.01 mol/L磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)代替一抗作为空白对照;每张切片随机观察10个高倍视野(400 \times),计算阳性细胞百分比,MUM1蛋白表达阳性细胞百分比<20%定为阴性, $\geq 20\%$ 定为阳性^[14]。

1.2.3 临床病理特征信息收集 采用自制调查表收集患者的临床病理特征,包括性别、年龄、吸烟与否、肿瘤位置、TNM分期、肿瘤分化、肿瘤转移及复发情况等。

1.3 统计学方法

应用SPSS 19.0统计软件进行统计分析,计数资料用频数(n)、率(%)表示,采用 $R \times C$ 列联表的 χ^2 检验进行分析。 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MM中MUM1蛋白表达

免疫组化检测结果显示,MUM1阳性信号定位于细胞核,表现为细胞核的棕褐色颗粒状信号,见图1。MM组患者的MUM1蛋白阳性率明显高于对照组,差异有高度统计学意义($P < 0.001$),见表1。

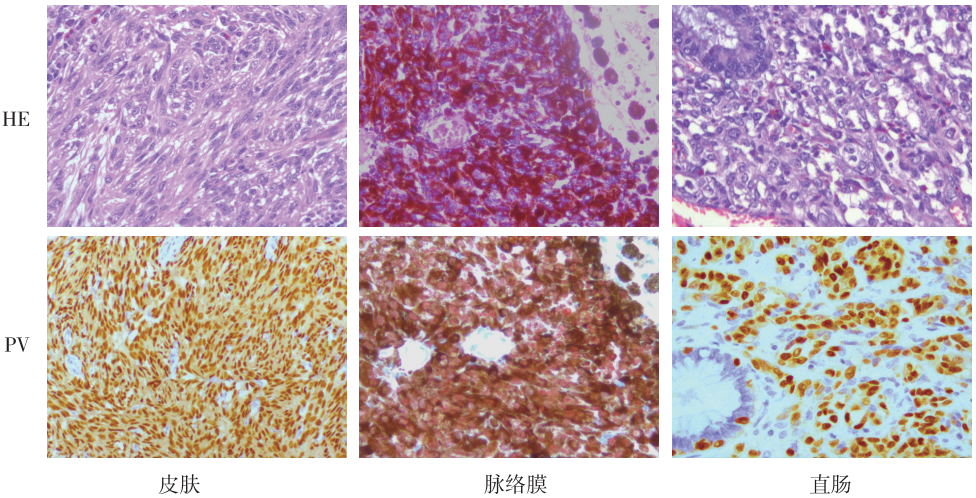


图 1 MM 患者皮肤、脉络膜和直肠组织中 MUM1 蛋白的表达(400 ×)
Fig. 1 Expression of MUM1 in skin ,choroidal and choroidal malignant melanoma

表 1 两种组织标本中 MUM1 表达(n,%)

Tab. 1 Expression rate of MUM1 in different tissues

组织	MUM1		χ^2	P
	阳性	阴性		
MM 组	31(51.7)	29(48.3)	31.707	<0.001
对照组	2(3.33)	58(96.67)		

2.2 MUM1 蛋白的表达与 MM 临床病理特征的关系

MUM1 蛋白阳性组和阴性组之间的肿瘤转移、复发差异有统计学意义($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$), 但性别、年龄、吸烟、肿瘤直径、TNM 分期、肿瘤分化的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

MM 的发生系各种因素导致黑色素细胞增殖、失控,并不同程度地失去分化所致^[15]。皮肤是 MM 的常见部位,主要表现有出血、瘙痒、压痛、肿块形成和溃疡等,与遗传、环境因素密切相关,如 MM 家族史、非典型痣、红色头发人种、日光暴晒等^[16]。由于 MM 病理形态多样且临床特征也缺乏特异性,因此发现新的特异性和敏感性较高的 MM 鉴别诊断的免疫组化标记指标和预后评估相关因素具有重要的意义。本研究结果显示 MUM1 蛋白在 MM 患者中高表达,且与对照组之间的差异有统计学意义($P < 0.001$),提示 MUM1 蛋白可以作为 MM 临床病理诊断中免疫组化染色时的一种表型,联合其他常用蛋白,能够提高临床诊断的特异性及敏感性。此外,本次研究结果还显示,MM 患者中

表 2 MM 患者 MUM1 蛋白表达与其临床病理特征之间的关系

Tab. 2 Relation between protein expression of MUM1 and clinicopathological characteristics

指标	组别	n	MUM1 表达(n)		χ^2	P
			阳性	阴性		
性别	男	32	17	15	0.143	0.705
	女	28	14	14		
年龄	<65 岁	44	23	21	0.024	0.876
	≥65 岁	16	8	8		
吸烟	是	35	21	14	0.198	0.656
	否	25	10	5		
肿瘤位置	皮肤	31	19	12	0.007	
	其他	29	12	17		
TNM 分期	I ~ II 期	40	21	19	0.033	0.855
	III ~ IV 期	20	10	10		
肿瘤分化	高分化	27	13	14	0.243	0.622
	中低分化	33	18	15		
肿瘤转移	是	41	26	15	6.018	0.014
	否	19	5	14		
肿瘤直径	≥5 cm	22	10	12	2.169	0.141
	<5 cm	32	21	11		
复发	是	28	20	8	8.210	0.004
	否	32	11	21		

MUM1 蛋白阳性组与阴性组之间肿瘤转移、复发的差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 即 MUM1 阳性表达的 MM 患者较阴性表达的患者发生肿瘤转移和复发的例数明显增多,由此可以推测 MUM1 蛋白阳性表达与 MM 的不良预后有关,可能是 MM 预后评估的相关因素。

综上所述,MUM1 蛋白在 MM 中呈高表达,

MUM1 蛋白可以作为 MM 的诊断指标之一。MM 病例中,疾病的复发和转移与 MUM1 蛋白的表达相关,据此有理由预测 MUM1 蛋白可以作为 MM 预后的监测指标,可以更好地指导临床预后评估。

4 参考文献

- [1] 谷丽娜,桑梅香,尹丹静,等. 贲门腺癌组织黑色素瘤相关抗原-A9 和-A11 表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(13):866-871.
- [2] 张兴艳,马志萍,崔文丽,等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 PRDM 1 基因甲基化状态与预后的相关性[J]. 中华病理学杂志,2016,45(12):831-837.
- [3] 温斯健,倪娜娜,张韩,等. 组氨酸三聚体核苷结合蛋白 1 在黑色素瘤组织中的表达及其基因启动子甲基化水平研究[J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(7):478-481.
- [4] VENZA M, VISALLI M, CATAALANO T, et al. DNA methylation-induced E-cadherin silencing is correlated with the clinicopathological features of melanoma[J]. *Oncology Reports*, 2016, 35(4):2451-2460.
- [5] 徐爱国,徐基祥,熊霞. Wip1、Shh、Gli1 蛋白在皮肤恶性黑色素瘤细胞中的表达及临床意义[J]. 实用医学杂志,2016,32(24):4026-4029.
- [6] 袁志明,林泽旭,陈一峰,等. 长链非编码 RNA TUSC7 对人恶性黑色素瘤 A375 细胞增殖的影响[J]. 临床与实验病理学杂志,2017,3(4):408-412.
- [7] POSCH C, MOSLEHI H, SANLORENZO M, et al. Pharmacological inhibitors of c-kit block mutant c-kit mediated migration of melanocytes and melanoma cells in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29):45916-45925.
- [8] QIU H, LI J, FENG Z, et al. Cd19(+) cd20(-) cd27(hi) il-s10-producing b cells are overrepresented in r-chop-treated dlbl patients in complete remission [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(9):795-801.
- [9] 孙妍,张清媛,张明辉,等. 外周 T 细胞淋巴瘤 MUM1/IRF4 蛋白的表达及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(3):215-218.
- [10] MAMANE Y, HEYLBROECK C, GENIN P, et al. Interferon regulatory factors: the next generation [J]. *Gene*, 1999, 237(1):1-14.
- [11] INKANINANDA P, VISESSIRI Y, RUTNIN S. Clinicopathological features and prognostic factors of malignant melanoma: a retrospective analysis of thai patients in ramathibodi hospital[J]. *Journal of the Medical Association of Thailand Chotmaihet Thangphaet*, 2015, 98(8):820-827.
- [12] THOMAS J M, NEWTON B J, A'HERN R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 8(8):757-766.
- [13] 孙妍,张清媛,张明辉,等. 外周 T 细胞淋巴瘤 MUM1/IRF4 蛋白的表达及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(3):215-218.
- [14] CSCO 黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南(2011 版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(2):159-171.
- [15] 刘洪芹,邹冰清,王纾宜. 程序性死亡分子 1 及其配体和咪唑胺-2,3-双加氧酶 1 在鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤中的表达及其临床意义[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(11):782.
- [16] UCCINI S, AL-JADIRY M F, CIPPITELLI C, et al. Burkitt lymphoma in Iraqi children: a distinctive form of sporadic disease with high incidence of EBV⁺ cases and more frequent expression of MUM1/IRF4 protein in cases with head and neck presentation[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2018, 65(12):395-399.

(2019-05-28 收稿,2019-08-29 修回)

中文编辑:严征;英文编辑:冉海勇