肿瘤分子学相关研究 文章编号:0253-3626(2009)07-0837-04

EGFR、WT-1、CD10 和 OTR 在子宫内膜间质肉瘤中表达研究

吴伟强,彭真年,杨杰斌
(重庆医科大学基础医学院病理学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor,EGFR)、Wilm's 肿瘤基因 -1(the Wilm's tumor gene-1,WT-1)、CD10 和催产素受体(Oxytocin receptors,OTR)在子宫内膜间质肉瘤(Endometrial stromal sarcoma,ESS)表达情况,为鉴别诊断提供一定的依据。方法:采用免疫组化 SP 法检测 40 例子宫内膜间质肉瘤(包括 35 例低度恶性子宫内膜间质肉瘤和 5 例未分化子宫内膜肉瘤),15 例子宫富于细胞平滑肌瘤和 10 例子宫平滑肌肉瘤中的 EGFR、WT-1、CD10 和 OTR 的表达。结果:免疫组织化学结果显示:子宫内膜间质肉瘤 EGFR、WT-1、CD10 和 OTR 的阳性率分别为 67.5%(27/40)、52.5%(21/40)、82.5%(33/40)、和 7.25%(3/40)。子宫富于细胞平滑肌瘤 EGFR、WT-1、CD10 和 OTR 的阳性率分别为 80.0%(12/15)、46.7%(7/15)、13.3%(2/15)和 100%(15/15)。子宫平滑肌肉瘤 EGFR、WT-1、CD10 和 OTR 的阳性率分别为 70.0%(7/10)、50.0%(5/10)、0(0/10)和 100%(10/10)。EGFR 在 27 例子宫内膜间质肉瘤、12 例富于细胞平滑肌瘤和 7 例平滑肌肉瘤中表达。21 例低度恶性子宫内膜间质肉瘤、7 例富于细胞平滑肌瘤和 5 例平滑肌肉瘤中表达 WT-1, 但是在 5 例未分化子宫内膜肉瘤中未有表达。7 例 ESS 没有表达 CD10,其中 4 例是未分化子宫内膜肉瘤。富于细胞平滑肌瘤有 2 例表达 CD10。CD10 在 ESS、子宫富于细胞平滑肌瘤和子宫平滑肌肉瘤中的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。在 3 例伴有平滑肌分化的子宫内膜间质肉瘤中有 OTR 局灶表达,全部 15 例富于细胞平滑滑肌瘤都弥散性表达 OTR,10 例平滑肌肉瘤中有 8 例高度表达 OTR 和 2 例弱表达 OTR。结论:EGFR 和 WT-1 在子宫内膜间质肉瘤、子宫富于细胞平滑肌瘤和子宫平滑肌肉瘤均有较高的表达,CD10 和 OTR 在鉴别子宫内膜间质肉瘤和子宫平滑肌肿瘤方面特异性较 EGFR 和 WT-1 高,可作为鉴别子宫内膜间质肉瘤和子宫平滑肌肿瘤的辅助标记物。

【关键词】子宫肿瘤;子宫内膜间质肉瘤;免疫组织化学;催产素受体
【中国图书分类法分类号】R737.33 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-03-03

Expression of EGFR, WT-1, CD10 and OTR in endometrial stromal sarcomas

WU Wei-qiang, et al
(*Department of Pathology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the expression of Epidermal growth factor receptor(EGFR), WT-1, CD10 and Oxytocin receptors (OTR) in endometrial stromal sarcomas, and their applications in the diagnosis and differential diagnosis of Endometrial stromal sarcoma (ESS). *Methods*: Using the routine SP immunohistochemical technique, the expression of epidermal growth factor receptor (EFGR), the Wilms' tumor gene(WT-1), CD10 and oxytocin receptors (OTR) was studied in 40 cases of endometrial stromal sarcoma (ESS), including 35 low-grade cases and 5 cases of undifferentiated endometrial sarcoma(UES), 15 cases of highly cellular leiomyoma(HCL) and 10 cases of leiomyosarcoma(LMS). *Results*: Immunoreactives of ESS for EGFR, WT-1, CD10 and OTR were 67.5%(27/40), 52.5%(21/40), 82.5%(33/40)and 7.25%(3/40)respectively; whereas in the first control group, the positive rates of HCL were 80.0%(12/15), 46.7%(7/15), 13.3%(2/15)and 100%(15/15); and, in the second control one, the positive rates of LMS were 70.0%(7/10), 50.0%(5/10), 0 (0/10)and 100%(10/10), respectively ($P<0.05$). Among ESSs, 27 of 40 were positive for expression of EGFR, as were 7 LMSs and 12 HCLs. WT-1 was expressed in 21 cases of low grade ESSs, 5 of 10 LMSs and 7 of 15 cases of HCLs, but that expression was lost in 5 cases of UESs. 7 cases of ESSs showed no expression about CD10, including 4 cases of UESs. Only 2 cases of HCLs were positive for CD10. The tumor cells of 33 low-grade ESSs and 4 UESs were negative for OTR except in regions of smooth muscle differentiation, which was present in 3 cases. All 15 HCLs showed cytoplasmic expression of OTR in 100% of the tumor cells with strong intensity. All 10 LMSs expressed OTR with moderate to strong intensity in 100% of the tumor cells in 8 cases and weak staining in 5%~25% of tumor cells in the remaining 2 cases. *Conclusion*: The expression of EGFR and WT-1 can be

作者介绍:吴伟强(1980-),男,硕士,
研究方向:肿瘤病理学。
通讯作者:彭真年,男,副教授,E-mail:pznpeng@Hotmail.com.cn。

found in the endometrial stromal sarcomas, highly cellular leiomyomas and leiomyosarcomas. To be a specific immunohistochemical marker of ESS, the expression of CD10 is more specific than that of EGFR or WT-1. CD10 and OTR can aid in the distinction of uterine smooth muscle tumors from ESSs.

【Key words】Uterus neoplasms; Endometrial Stromal Sarcomas; Immunohistochemistry; Oxytocin receptors(OTR)

子宫内膜间质肉瘤(Endometrial stromal sarcoma, ESS)是一种较少见的子宫恶性肿瘤,约占女性生殖道恶性肿瘤的 0.2%[1]。子宫内膜间质肉瘤有其独特的形态学特点,但有时仅仅依靠形态学诊断仍有困难,如富于细胞的平滑肌瘤或平滑肌肉瘤的形态可类似于子宫内膜间质肉瘤[2]。而子宫内膜间质肉瘤有时可出现平滑肌分化或其它分化,给诊断与鉴别诊断带来困难。本研究旨在探讨表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)、Wilm's 肿瘤基因-1(the Wilm's tumor gene-1, WT-1)、CD10和催产素受体(Oxytocin receptor, OTR)在子宫内膜间质肉瘤,富于细胞平滑肌瘤和子宫平滑肌肉瘤中的表达情况,为鉴别诊断提供一定的依据。

1 材料和方法

1.1 材料

收集重庆医科大学病理科 1984～2006 年间手术切除标本并经病理诊断为 ESS 共 40 例(包括 35 例低度恶性子宫内膜间质肉瘤和 5 例未分化子宫内膜肉瘤),其中 3 例伴有性索样分化,3 例伴有平滑肌分化。患者年龄 31～63 岁,平均年龄 48 岁。另收集本科病理诊断明确的 15 例子宫富于细胞平滑肌瘤,10 例子宫平滑肌肉瘤作为对照观察。

1.2 免疫组织化学染色

40 例 ESS,15 例富于细胞平滑肌瘤和 10 例子宫平滑肌肉瘤存档蜡块经连续切片,采用常规免疫组化 SP 法检测。分别作 EGFR、WT-1、CD10 和 OTR 免疫组化染色。各批染色均做阳性和阴性对照,一抗 CD10 和 EGFR 为北京中杉金桥生物技术有限公司产品,WT-1 为福州迈新生物技术有限公司产品,OTR 为武汉 USCN 生物科技有限公司产品。

1.3 结果判断

EGFR 阳性为细胞膜着色,CD10 和 OTR 阳性为细胞浆着色,而 WT-1 阳性定位于细胞核和细胞浆。以阳性细胞数作为阳性程度的判断标准:弱阳性(+):5%~25%;中度阳性(++):25%~50%;强阳性(+++):〉50%,弱阳性以上即为阳性病例。

1.4 统计学处理

采用 χ^2 检验。$P<0.05$,有统计学意义。

2 结 果

2.1 EGFR、WT-1、CD10 和 OTR 在子宫内膜间质肉瘤中的表达和定位

见图 1~4。

2.2 ESS、子宫富于细胞平滑肌瘤和子宫平滑肌肉瘤中 EGFR、WT-1、CD10 和 OTR 的表达

见表 1。

表 1 EGFR、WT-1、CD10 和 OTR 在 ESS、子宫富于细胞平滑肌瘤和子宫平滑肌肉瘤中的表达结果

肿瘤类型	例数	阳性例数(百分数,%)			
		EGFR	WT-1	CD10	OTR
ESS	40	27 (67.5)**	21(52.5)**	33 (82.5)*	3 (7.25)*
富于细胞平滑肌瘤	15	12 (80.0)**	7(46.7)**	2 (13.3)*	15 (100.0)*
子宫平滑肌肉瘤	10	7 (70.0)**	5(50.0)**	0 (0.0)*	10 (100)*

*$P<0.05$, **$P>0.05$

2.2.1 EGFR 的表达 40 例 ESS、15 例子宫富于细胞平滑肌瘤和 10 例子宫平滑肌肉瘤中 EGFR 的阳性表达率分别为 67.5% (27/40)、80.0% (12/15)、70.0%(7/10)。呈阳性表达的 ESS 中,16 例呈强阳性表达(图 1),7 例呈中度阳性表达。15 例子宫富于细胞平滑肌瘤中有 7 例呈强阳性表达,3 例呈中度阳性表达,2 例弱阳性表达。6 例子宫平滑肌肉瘤呈强阳性表达。经 χ^2 检验,EGFR 在 ESS 和子宫富于细胞平滑肌瘤、子宫平滑肌肉瘤中表达差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2.2 WT-1 的表达 WT-1 在 ESS 和子宫富于细胞平滑肌瘤、子宫平滑肌肉瘤中的阳性表达率分别为 52.5%(21/40)、46.7%(7/15)、50.0%(5/10)。35 例低度恶性 ESS 中有 16 例呈强阳性(图 2),5 例呈中度阳性表达。5 例未分化子宫内膜肉瘤未见 WT-1 表达。15 例子宫富于细胞平滑肌瘤中有 4 例强阳性

表达 WT-1，10 例子宫平滑肌肉瘤中有 3 例强阳性表达。经 χ^2 检验，WT-1 在 ESS 和子宫富于细胞平滑肌瘤，子宫平滑肌肉瘤中的表达差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.2.3 CD10 的表达 40 例 ESS 中，33 例阳性表达，阳性率为 82.5%，其中，强阳性 28 例（图 3），弱阳性 5 例。在 5 例未分化子宫内膜肉瘤中只有 1 例弱阳性表达 CD10。15 例子宫富于细胞平滑肌瘤中有 2 例呈中度阳性。经 χ^2 检验，CD10 在三者的表达差异有统计学意义（$P<0.05$）。

2.2.4 OTR 的表达 OTR 在三者的阳性表达率分别为 7.25%（3/40）、100%（15/15）和 100%（10/10）。40 例 ESS 中，仅 3 例伴有平滑肌分化的 ESS 呈局灶性阳性表达（图 4）。15 例富于平滑肌瘤均呈强阳性。8 例平滑肌肉瘤呈强阳性表达，2 例呈弱阳性。经 χ^2 检验，OTR 在三者的表达差异有统计学意义（$P<0.05$）。

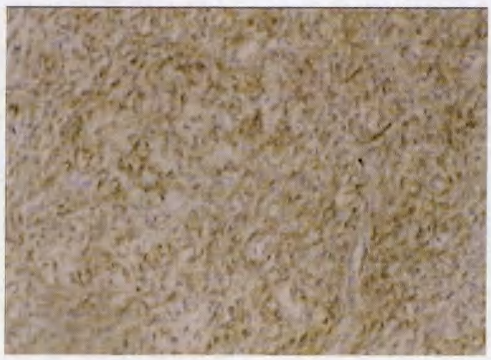


图 1 EGFR 在 ESS 的表达（SP，×200）

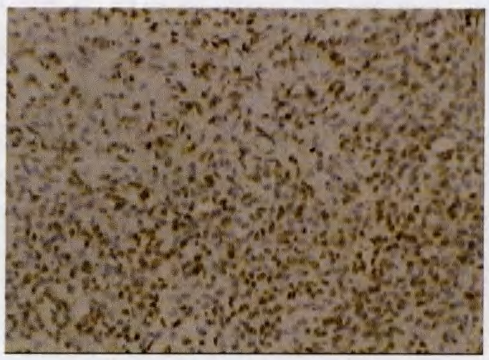


图 2 WT-1 在 ESS 的表达（SP，×200）

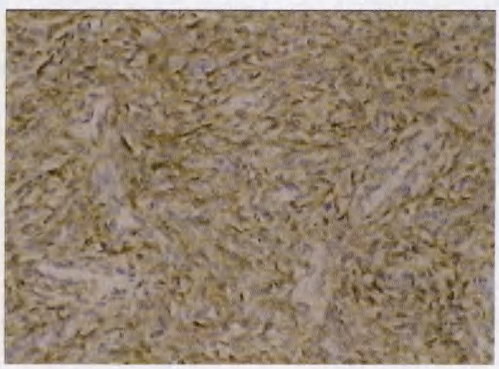


图 3 CD10 在 ESS 的表达（SP，×200）

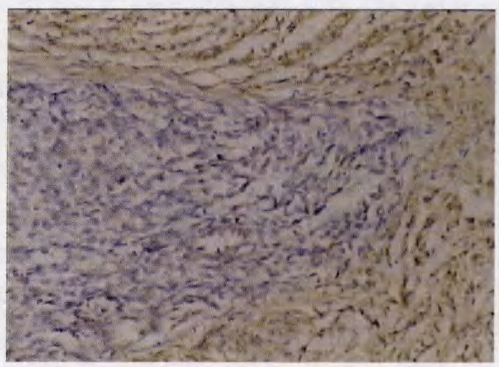


图 4 OTR 在 ESS 的表达（SP，×200）

3 讨 论

EGFR 是人类 HER 基因编码的 1 条单链跨膜糖蛋白。EGFR 是原癌基因 C-erbB-1（HER-1）的表达产物。目前，国外对 EGFR 在子宫肉瘤中的表达研究很少，国内尚未见报道。Farid 等[3]发现在其研究的 23 例 ESS 中，14/20（70%）低度恶性 ESS 普遍表达 EGFR（HER-1），而没有 1 例表达 HER-2，HER-3 及 HER-4。3 例未分化子宫内膜肉瘤全部表达 EGFR。本研究结果显示 EGFR 在低度恶性子宫内膜间质肉瘤中表达为 60.0%（24/40），5 例未分化子宫内膜肉瘤有 3 例表达 EGFR。其结果与 Farid 等[2]研究的结果类似。本研究还发现 3 例伴有性索样分化的 ESS，在性索样分化的区域 EGFR 呈强阳性表达，由于例数太少，尚需进一步研究。EGFR 在 15 例富于细胞平滑肌瘤中有 10 例呈中度和强阳性表达，10 例子宫平滑肌肉瘤有 6 例强阳性表达，EGFR 在这三种肿瘤的表达比较，差异无显著性。因此，用免疫组化检测 EGFR，作为一种标记物对鉴别 ESS 和子宫富于细胞平滑肌瘤、子宫平滑肌肉瘤，其特异性不强。

WT-1 基因定位于染色体 11p13，是一种抑癌基因。该基因编码一种羧基端含 4 个锌指（Zinc finger）的蛋白质，称 WT1 蛋白，具有 DNA 结合功能，可能

起调节转录的作用。WT-1 基因的表达参与细胞生长调节。Sumathi 等[4]研究的 19 例中,有 16 例阳性表达 WT-1。其中,5 例细胞核阳性,5 例细胞浆和 6 例细胞核与细胞浆均有阳性表达。细胞浆表达是 WT-1 蛋白。Agoff 等[5]发现 WT-1 在其研究的 9 例低度恶性 ESS 中,有 8 例呈中度和强阳性表达,但是,在 5 例 UES 中缺乏表达。因此推断,这可能与肿瘤分化差有关。本研究显示,WT-1 在低度恶性 ESS 上,主要是细胞核表达,细胞浆阳性表达不明显。3 例伴有平滑肌分化的 ESS 都有 WT-1 表达,而在伴有性索样分化的 ESS 没有表达;5 例未分化子宫内膜肉瘤也缺乏表达。本研究结果显示 15 例富于细胞平滑肌瘤和 10 例子宫平滑肌肉瘤中,WT-1 的阳性表达率分别为 7/15(46.7%),5/10(50%)$P>0.05$。因此,免疫组化检测 WT-1 在 ESS 和子宫平滑肌肿瘤鉴别诊断中特异性不高。

CD10 是急性淋巴母细胞性白血病的共同抗原。主要标记急性淋巴细胞性白血病,滤泡性淋巴瘤,Burkitt's 淋巴瘤。有文献报道在非淋巴造血系统肿瘤中也有 CD10 表达,如肾细胞癌,肝细胞癌等肿瘤。多数文献报道 CD10 在子宫内膜间质细胞和子宫内膜间质肿瘤细胞中表达,在子宫内膜间质肉瘤的表达为 100%[1,5,7]。因此大多数学者认为 CD10 是诊断子宫内膜间质肉瘤比较特异的一种标记物。CHU 等[1]报道 16 例子宫内膜间质肉瘤 CD10 均为阳性表达,而 10 例富于细胞平滑肌瘤仅有 2 例阳性表达,9 例平滑肌肉瘤均为阴性。因此,认为 CD10 可作为正常子宫内膜间质和子宫内膜间质肿瘤的诊断中有用的标记物。本研究结果显示 40 例子宫内膜间质肉瘤中有 33 例弥漫性表达 CD10,有 2 例富于细胞平滑肌瘤表达 CD10,平滑肌肉瘤中均无表达。我们赞成 CD10 是诊断子宫内膜间质肉瘤比较特异的一种标记物。

OTR 是与 G-蛋白相偶联的膜蛋白,通过激活磷脂酶 C 发挥其生理作用。OTR 在ESS 的表达研究国外仅有一篇报道[8],国内尚未见报道。Loddenkemper 等[8]用免疫组化研究 OTR 在 9 例 ESS 均为阴性表达,但在 3 例 ESS 伴灶性平滑肌分化的区域呈阳性表达。OTR 在正常子宫内膜间质细胞不表达,在 10 例平滑肌瘤,10 例富于细胞平滑肌瘤和 8 例平滑肌肉瘤均为阳性表达。本研究结果显示 40 例 ESS 中,OTR 在 37 例为阴性表达,仅有 3 例伴平滑肌分化的区域呈局灶阳性表达。而 OTR 在富于细胞平滑肌瘤和子宫平滑肌肉瘤中的阳性表达率均为 100%。经 χ^2 检验,OTR 在三者的表达有显著差异($P<0.05$)。我们认为免疫组化检测 OTR 在ESS 和子宫平滑肌肿瘤的表达,与 CD10 一样,对鉴别 ESS 和子宫富于细胞平滑肌肿瘤有较好的特异性。

综上所述,尽管 EGFR 和 WT-1 均在 ESS 中有较多表达,而他们也在子宫平滑肌源性肿瘤中过表达,因此,在 ESS 与子宫平滑肌肿瘤的鉴别中,EGFR 和 WT-1 作为免疫标记物,无明显特异性。在 ESS 与子宫平滑肌源性肿瘤中,免疫组化检测 CD10 对ESS 的诊断和鉴别有较高的价值,同时检测 OTR 的表达对鉴别 ESS 和子宫平滑肌源性肿瘤起辅助作用,更能增强其特异性。

参 考 文 献

[1] Chu P G, Arber D A, Weiss L M, et al. Utility of CD10 in distinguish between endometrial stromal sarcoma and uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical comparison of 34 cases [J]. Mod Pathol, 2001, 14 (5): 465-471.

[2] 周克菊,徐惠成,常 青,等.青春期子宫内膜间质肉瘤 1 例的诊断及治疗[J].重庆医学,2004,33(10):1560-1561.

[3] Farid M, Margit G, Andrea S, et al.Endometrial stromal sarcomas frequently express epidermal growth factor receptor (EGFR, HER-1) [J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(4): 485-490.

[4] Sumathi V P, Hussainim A L, Connolly L E, et al. Endometrial stromal neoplasmas are immunoreactive with WT-1 antibody [J]. Int J Gynecol Pathol, 2004, 23(3): 241-247.

[5] Agoff S N, Grieco V S, Garcia R, et al. Immunohistochemical distinction of endometrial stromal sarcoma and cellular leiomyoma[J]. Appl Im munoh istochem Mol Morphol, 2001, 9(2): 164-169.

[6] Oliva E, Young R H, Clement P B, et al.Myxiod and fibrous endometrial stromal tumors of the uterus: a report of 10 cases[J]. Int J Gynecol Pathol, 1999, 18(4): 310-319.

[7] Oliva E, Young R H, Amin M B, et al.An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus : a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(4): 403-412.

[8] Loddenkemper C, echsner S, Foss H D, et al.Use of oxytocin receptor expression in distinguishing between uterine smooth muscle tumors and endometrial stromal sarcoma[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(11): 1458-1462.

(责任编辑:冉明会)