DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.05.019
第23卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 5
2001年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2001

论著

文章编号:1000-5404(2001)05-0533-03

表皮生长因子受体在胸腺肿瘤中的表达及其临床意义

薛志强,王如文,蒋耀光,赵云平,龚太乾,马 铮 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所胸心外科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨表皮生长因子受体(EGFR)在胸腺瘤发生发展中的作用及临床意义。方法 应用免疫组化S-P法检测29例胸腺瘤,11例正常胸腺组织中的表皮生长因子受体(EGFR)表达。结果 胸腺瘤EGFR阳性表达率为75.9%(22/29),非常显著高于正常胸腺组织18.2%(2/11)($P<0.01$)。恶性胸腺瘤的阳性表达率88.9%(16/18)非常显著高于良性胸腺瘤54.5%(6/11)($P<0.01$)。胸腺瘤Masaoka分期III、IV期的阳性表达率非常显著高于I期($P<0.01$)。良性胸腺瘤中无强阳性表达,5例强阳性表达的恶性胸腺瘤中,术后随访3例发生局部复发或转移。但EGFR的表达与是否合并重症肌无力(MG),组织学类型无关。结论 提示EGFR的表达与胸腺瘤的发生发展有一定关系,EGFR过度表达者复发和转移的危险性较高,应加强放疗化疗及术后随访。

关键词:胸腺瘤;重症肌无力;表皮生长因子受体
中图法分类号:R392.11;R736.3 文献标识码:A

Expression of epidermal growth factor receptor in thymoma and its clinical significance

XUE Zhi-qiang, WANG Ru-wen, JIANG Yao-guang, ZHAO Yun-ping, GONG Tai-qian, MA Zheng (Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the effect of epidermal growth factor receptor(EGFR) on the development and progress of thymoma. Methods Expression of EGFR was detected by immunohistochemical stain in the tissues of 11 cases of normal thymus and 29 cases of thymoma. Results The positive expression of EGFR was 75.9%(22/29) in thymomas and 18.2%(2/11) in normal thymus. The difference was significant($P<0.01$). The positive rate of EGFR was higher in invasive thymomas than in non-invasive ones ($P<0.01$). The positive rate of EGFR increased with Masaoka stage with a significant increment in III-IV stage compared with I stage ($P<0.01$). EGFR was strongly expressed in 5 cases of invasive thymomas, in which recurrence or metastasis occurred in 3 during the follow-up period after operation. But there was no statistical correlation with whether complicated with myasthenia gravis (MG) and histological type. Conclusion EGFR might be related to the tumorigenesis and development of thymoma. There is high risk of recurrence and metastasis in case of EGFR over-expression and radiotherapy, chemotherapy and follow up should be enhanced.

Key words: thymoma; myasthenia gravis; epidermal growth factor receptor

胸腺瘤是常见的纵隔肿瘤,约占纵隔肿瘤的20%~30%。本研究应用免疫组化方法检测胸腺瘤,正常胸腺组织中EGFR的表达情况,探讨EGFR的表达与胸腺瘤的发生发展及临床病理特征的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

29例胸腺瘤标本取自大坪医院病理科1992~1999年存档的手术标本。病理诊断为淋巴细胞为主型胸腺瘤12例,上皮细胞为主型11例,混合型6例。按Masaoka分期为I期11例,II期7例,III期8例,IV期3例。I期为良性胸腺瘤,II、III、IV期为恶性胸腺瘤,恶性胸腺瘤中胸腺癌4例。合并重症肌无力症17例(58.6%)。病人平均年龄43.1岁(6~71岁),男性15例,女性14例。对照组为正常胸腺组织11例,取自我科心脏手术患者,平均年龄23.4岁(7~34岁),男性5例,女性6例。所有标本均用10%福尔马林固定并石蜡包埋,5μm厚切片。

1.2 检测方法

采用链霉菌素亲生物蛋白-过氧化酶标记法(S-P法),免疫人EGFR抗体,S-P染色试剂及阳性对照标本,均购于福州迈新生物技术开发公司。免疫组化程序按试剂盒说明书进行,每批均设立空白对照(PBS液替代一抗)。

1.3 结果判断

光镜下观察细胞膜或胞浆呈棕黄色为阳性细胞,阳性细胞数多于25%为强阳性。

1.4 统计学处理

采用χ^2检验。

2 结果

EGFR在胸腺瘤中的表达非常显著高于正常胸腺组织($P<0.01$),见表1,图1、2。EGFR在胸腺瘤的表达与是否合并重症肌无力(MG)无明显关系($P>0.05$),见表2。

表1 EGFR在正常胸腺组织与胸腺瘤中的表达

Tab 1 Expression of EGFR in normal thymus and thymoma

Group	*n*	Positive expression(%)
Normal thymus	11	2(18.2)
Thymoma	29	22(75.9)**

**: $P<0.01$ *vs* normal thymus

作者简介:薛志强(1971—),男,山东省乐陵市人,硕士研究生,医师,主要从事胸腺瘤发病机制及预后因素方面的研究。电话:(023)68757241

收稿日期:2000-09-20;修回日期:2001-01-15

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2 EGFR 在合并 MG 胸腺瘤中的表达

Tab 2 Expression of EGFR in thymoma complicated with MG

Group	n	Positive expression(%)
With MG	17	12(70.6)
Without MG	12	10(83.3)

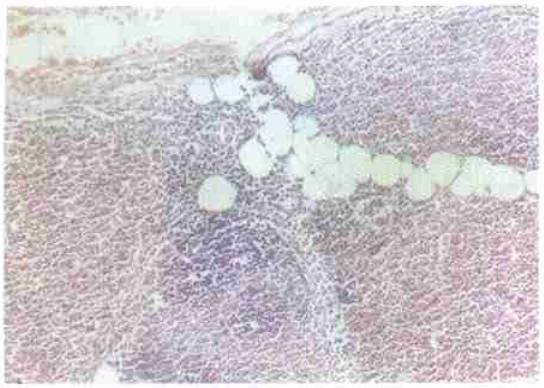


图 1 正常胸腺组织 EGFR 阴性 (S-P× 100)

Fig 1 Negative expression of EGFR in normal thymus tissue (S-P× 100)



图 2 恶性胸腺瘤 EGFR 强阳性, 大多数上皮细胞呈阳性反应 (S-P× 400)

Fig 2 Strong expression of EGFR in invasive thymoma; most epithelial cells were positive (S-P× 400)

EGFR 阳性表达率随胸腺瘤 Masaoka 分期增加而升高。恶性胸腺瘤(Masaoka Ⅱ+ Ⅲ+ Ⅳ期)表达显著高于良性胸腺瘤(Ⅰ期), Ⅰ期与Ⅲ~ Ⅳ期有非常显著差异, 见表 3。强阳性表达Ⅰ期中无, Ⅱ期中有 1 例, Ⅲ~ Ⅳ期有 4 例。EGFR 表达与胸腺瘤组织学类型无关($P> 0.05$), 见表 4。

表 3 EGFR 的表达与胸腺瘤 Masaoka 分期的关系

Tab 3 Relation between expression of EGFR and the Masaoka stage in thymoma

Stage	n	Positive expression(%)
Ⅰ stage	11	6(54.5)**
Ⅱ stage	7	5(71.4)
Ⅲ~ Ⅳstage	11	11(100)

**: $P< 0.01$ *vs* Ⅲ~ Ⅳ stage

表 4 EGFR 表达与胸腺瘤组织学类型的关系

Tab 4 Relation between expression of EGFR and histologic type of thymoma

Histologic type	n	Positive expression(%)
Lymphocytic	12	9(75.0)
Epithelial	11	8(72.7)
Lymphoepithelial	6	5(83.3)

3 讨论

癌基因的激活和抑癌基因的失活或缺失, 在肿瘤的发生中起重要作用。EGFR 是原癌基因的表达产物。EGFR 分子量约 170 000, 由 1 186 个氨基酸组成的单链跨膜糖蛋白, 被质膜的一段疏水区分为内外两个区段。当 EGFR 与其配体 EGF 或 TGF 结合后, 可以激活膜内侧的酪氨酸激酶, 从而启动细胞的有丝分裂, 促进细胞的增殖和转化[1]。EGFR 的表达和激活与许多癌前病变和恶性疾病有关, 在诸多恶性肿瘤中都发现 EGFR 过度表达, 如乳腺癌、肺癌、直肠癌等[2~4]。

胸腺瘤是发生在胸腺上皮细胞的肿瘤, 而不取决于淋巴细胞的多少, 几乎所有的胸腺瘤都是由肿瘤性上皮细胞和非肿瘤性淋巴细胞组成。胸腺瘤传统的组织学分类是根据淋巴细胞与上皮细胞的比例, 分为淋巴细胞为主型, 上皮细胞为主型, 混合细胞型, 梭型细胞型。但这种分类对判断预后意义不大。多数作者认为包膜的完整性是提示其临床生物学行为较可靠的特征。Levine 等根据细胞学特性和包膜的完整性, 将胸腺瘤分为良性和恶性。包膜完整者为良性, 包膜受到侵润者为恶性。在侵润型胸腺瘤中, 除少数胸腺上皮细胞不典型外, 大多数为良性表现。当肿瘤表现明显的细胞不典型性, 不再具有胸腺的特殊结构, 称为胸腺癌。Masaoka 根据包膜及周围组织器官受侵犯的程度制定了胸腺瘤临床分期。Ⅰ期: 有完整的包膜, 且显微镜下包膜无肿瘤细胞侵润。Ⅱ期: 肿瘤侵润包膜, 纵隔胸膜或周围脂肪组织。Ⅲ期: 肿瘤侵润邻近器官(心包、肺、大血管等)。Ⅳa 期: 出现胸膜, 心包的转移; Ⅳb 期: 出现淋巴系统和血液系统的转移。重症肌无力(MG)是胸腺瘤病人最常见的伴随疾病, 约有 30%的胸腺瘤病人合并该症。

目前关于胸腺瘤生物学行为的分子生物学机制的研究报道较少。Hayashi 等[5] 应用免疫组织化学研究 47 例胸腺瘤中 EGFR, p53, ras 等的表达, 结果显示 p53 与肿瘤发生的早期阶段有关, EGFR 随肿瘤的进展表达增强。Gilhus 等[6] 研究 24 例胸腺瘤和 7 例正常胸腺组织, EGFR 在正常胸腺组织无表达, 而胸腺瘤中均检测到 EGFR 表达。且在合并严重 MG 和出现转移的患者中 EGFR 表达显著增强。国内尚未见胸腺瘤中

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

EGFR表达的研究报道。本研究发现正常胸腺组织中EGFR阳性表达率很低, 仅 18.2%, 而胸腺瘤阳性表达率为 75.9%, 提示 EGFR 表达在胸腺瘤的发生中起促进作用。Masaoka 分期Ⅰ期 EGFR 阳性表达率为 54.5%、Ⅱ期为 71.4%, Ⅲ~Ⅳ期为 100%, 呈现增高趋势。Ⅲ~Ⅳ期与Ⅰ期相比差异非常显著。但是Ⅱ期与Ⅰ期, Ⅱ期与 Ⅲ~ Ⅴ期间无统计学差异, 可能与Ⅱ期病例数较少有关。Ⅰ期强阳性表达为 0, Ⅱ期仅 14.3%(1/7), 而Ⅲ、Ⅳ期为 36.4%(4/11)。这一结果表明 EGFR 在胸腺瘤的发展中起一定的作用。而 EGFR 的表达与胸腺瘤是否合并MG 及组织学分型无关。

EGFR 高表达肿瘤病人预后差, 易发生转移, 复发期短。EGFR 在肿瘤转移中的作用已为诸多学者证实, 将转移能力低下和 EGFR 表达缺乏的 MTC(13762NF)大鼠乳腺癌细胞, 通过转基因作用建立的一株能表达 EGFR 的 S+细胞, 其显示出比原 MTC 细胞更强的转移能力[7]。Itakura 等[8] 分别研究了食管癌原发灶和转移灶的 EGFR 表达情况, 发现原发灶中 EGFR 表达率为 71%, 转移灶中为 88%, 与无病理改变的邻近食道上皮组织相比有显著差异。胸腺瘤完整切除术后的复发率仅 8%~18%[9]。本组 5 例 EGFR 强阳性表达中, 有 3 例术后发生局部复发或转移, 表明 EGFR 强表达者易发生复发和转移, 预后差。因此 EGFR 强阳性患者有必要加强治疗和术后随访, 及早发现复发和转移, 采取有效治疗措施, 以提高生存率。

参考文献:

[1] Moyer J D, Barbacci E G, Iwata K K, *et al*. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358 774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. Cancer Res, 1997, 57(21): 4 838—4 848.

[2] Castellani R, Visscher D W, Wykes S, *et al*. Interaction of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in breast carcinoma [J]. Cancer, 1994, 73(2): 344—349.

[3] Moscatello D K, Madruga M H, Godwin A K. Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multiple human tumors[J]. Cancer Res, 1995, 55(23): 5 536—5 539.

[4] Porschen R, Classen S, Kahle Y, *et al*. *In situ* evaluation of the relationship between epidermal growth factor status and tumors cell proliferation in colon carcinomas[J]. Int J Cancer, 1993, 54(2): 189—193.

[5] Hayashi Y, Ishii N, Obayashi C, *et al*. Thymoma: tumor type related to expression of epidermal growth factor(EGF), EGF-receptor, P53, v-erb B and ras P21[J]. Virchows Arch, 1995, 426(1): 43—50.

[6] Gilhus N E, Jones M, Turley H, *et al*. Oncogene protein and proliferation antigens in thymomas increased expression of epidermal growth factor receptor and Ki67 antigen[J]. J Clin Pathol, 1995, 48(5): 447—455.

[7] Kaufmann A M, Lichtner R B, Schirrmacher V, *et al*. Induction of apoptosis by EGF receptor in rat mammary adenocarcinoma cells coincides with enhanced spontaneous tumor metastasis[J]. Oncogene, 1996, 13(11): 2 349—2 358.

[8] Itakura Y, Sasano H, Schige C, *et al*. Epidermal growth factor receptor overexpression in esophageal carcinoma[J]. Cancer, 1994, 74(3): 795—804.

[9] Ruffini E, Mancuso M, Oliaro A, *et al*. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 113(1): 55—63.

(编辑　王　红)

(上接 532 页)

留 3 例。

2.2　宫腔镜检查特殊发现及宫内膜病理

本组病例在宫腔镜检查中发现粘膜下肌瘤 1 例, 宫内膜息肉 3 例, 宫腔镜下内膜活检病理发现单纯增生过长 6 例, 腺瘤型增生 2 例, 萎缩性内膜 7 例, 增生期和分泌期内膜共 28 例。

3　讨论

3.1　常规取环失败的原因分析

本组常规取环失败中金属圆环和宫形环有 35 例, 根据宫腔镜检查环在宫腔的位置大多数是正常的, 嵌顿及部分残留仅 9 例。就取环失败原因为:①在常规取环时一般不扩张宫颈, 宫颈内口处于紧闭状态, 宫颈内口的环状扩约肌容易阻碍取环钩;②盲取对环在宫腔内的状况不清楚, 钩取时容易发生感觉错误, 将宫颈内口误认为宫环向下牵拉, 造成受术者剧烈疼痛, 不能耐受手术;③钩住宫环后牵拉时环断裂, 取环失败;④钩住宫环后扭转时环扭曲嵌在内口处, 致使取环困难;⑤绝经期妇女, 由于雌激素水平低下, 宫颈萎缩变小变长, 阴道穹窿消失, 牵抓宫颈困难, 宫体萎缩, 环紧嵌于宫腔, 取环更为困难[1]。

T 形环和硅胶鱼形环取环失败是由于尾丝断裂所致, 这两种环在 X 线照片上不显示, B 超明确诊断环的形态及位置也较困难, 宫腔探查感觉也不明显, 即使扩张宫颈后也难以取出。

3.2　宫腔镜下取环的优势

宫腔镜检查前 0.5 h 我们常规给受术者肌肉注射 0.5 mg 阿托品(有青光眼或心动过速病史者除外), 可以降低迷走神经反射, 预防扩张宫颈时出现的心脑综合症。术时用 2% 的利多卡因 5 ml 作宫颈封闭, 降低痛觉, 松驰宫颈, 有利于宫颈扩张和宫腔操作[2]。在上述条件下用宫颈扩张器扩宫颈至 6~7.5 号, 解决了宫颈狭窄造成取环困难的因素。宫腔镜可以直观看清楚宫环的类型、位置、嵌顿和扭曲程度、断裂和残留情况, 并选用合适的器具进行操作[3]。宫腔镜同时还可以了解宫腔内有无病变, 直视下取活检, 排除恶性疾患。因此宫腔镜下取环是一种有效方法, 对常规取环失败者适用, 对围绝经期妇女更为适宜。

关键词: 宫腔镜; 宫内节育器
中图法分类号: R711.74　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 杨梅丽, 韩秀君. 更年期宫内节育器困难取出术探讨[J]. 中国计划生育学杂志, 1998, 33(1): 36—37.

[2] 姜爱丽, 李凤兰, 张　燕. 利多卡因宫颈注射用于绝经期妇女 IUD 取出术[J]. 生殖与避孕, 1997, 17(1): 44—46.

[3] 刘淑文. 常规取环失败后宫腔镜的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1997, 13(3): 53—54.

(编辑　冯崇英)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net