

## ● 论 著

## 表皮生长因子受体在膀胱移行细胞癌中表达的意义

顾 晓 眭元庚 徐正铨 吴宏飞

(南京医科大学第一附属医院, 南京, 210029)

**摘 要** 目的: 探讨表皮生长因子受体 (EGFR) 在膀胱移行细胞癌 (BTCC) 中表达的意义。方法: 应用免疫组织化学 ABC 法, 对 33 例 BTCC 及 12 例正常膀胱组织中 EGFR 抗原进行检测。结果: EGFR 在正常膀胱移行细胞中呈阴性表达, 在 BTCC 组中呈阳性表达, 且中/强阳性表达率与不同病理分级、临床分期、单发与多发、复发与初发间均有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。结论: EGFR 的过表达与 BTCC 生物学行为密切相关, 在 BTCC 发生发展过程中起重要作用。

**关键词** 膀胱肿瘤; 癌; 表皮生长因子受体

中图分类号: R737.14 文献标识码: A 文章编号: 1007-6514(2000)01-0001-03

表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 是一个由 1186 个氨基酸组成的单链跨膜糖蛋白, 分子量 17KD, 由位于第 7 号染色体短臂的 *cerB-1* 基因编码, 是参与细胞膜信息传递的重要物质<sup>[1]</sup>。EGFR 在多种组织来源细胞的增殖、分化及肿瘤发生、发展中起重要作用, 人体多种肿瘤可检测出 EGFR 的过表达。本文采用免疫组织化学 ABC 法检测 33 例膀胱移行细胞癌 (Bladder Transitional Cell Carcinoma, BTCC) 中 EGFR 的表达, 结合临床资料进行分析, 旨在探讨 EGFR 表达与 BTCC 生物学行为间的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与分组

收集本院 1995~1997 年间手术切除并经病理证实为 BTCC 的存档蜡块标本 33 例。男 25 例, 女 8 例, 年龄 38~81 岁, 平均 60.8 岁。按 WHO 病理分级标准: G<sub>1</sub> 级 10 例, G<sub>2</sub> 级 15 例, G<sub>3</sub> 级 8 例; 按 UICC-TNM 临床分期标准: T<sub>a</sub>~T<sub>1</sub> 16 例, T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 17 例; 肿瘤单发 18 例, 多

发 15 例; 初发 9 例, 复发 14 例。另选其它原因死亡尸体的膀胱组织 12 例作正常对照。

### 1.2 主要试剂和方法

一抗为美国 DAKO 公司兔抗人 EGFR 多克隆抗体, 二抗为美国 Vector 公司生物素化抗兔 IgG 试剂盒。稀释度均为 1:100, DAB 作为底物显色。每例标本连续石蜡切片 2 张, 片厚 5 $\mu$ m, 一张常规 HE 染色, 作组织形态学观察, 复核病理诊断, 分级和分期, 结合免疫组化染色观察抗原定位。另一张作 EGFR 免疫组化 ABC 法染色。

以乳腺叶瘤组织作阳性对照, 以其它原因死亡的尸体膀胱组织作正常对照, 以 PBS 代替一抗作阴性对照。

### 1.3 结果判定标准

镜下细胞结构清晰, 阳性颗粒定性、定位良好且着色明显高于背景者为阳性。将染色结果分为: 阴性 (染色细胞数 < 5%), 弱阳性 (染色细胞数 5%~25%), 中/强阳性 (染色细胞数 > 25%)。阳性结果由三位独立的评估者得出一致的结论所决定。

### 1.4 统计学处理

本研究结果均为半定量分析的计数资料, 应用 Pentium133 型计算机 SAS6.04 软件处理实验数据, 作 Fisher 精确概率  $\chi^2$  检验。

收稿日期: 1999-03-03

基金项目: 江苏省科委资助课题

作者简介: 顾晓 (1971-), 男, 江苏南通人, 主治医师, 博士研究生, 参加省级科研课题研究 3 项, 发表论文 10 篇。(现工作单位: 上海市第一人民医院, 上海, 200080)

## 2 结果

EGFR 在正常膀胱移行细胞均呈阴性表达,

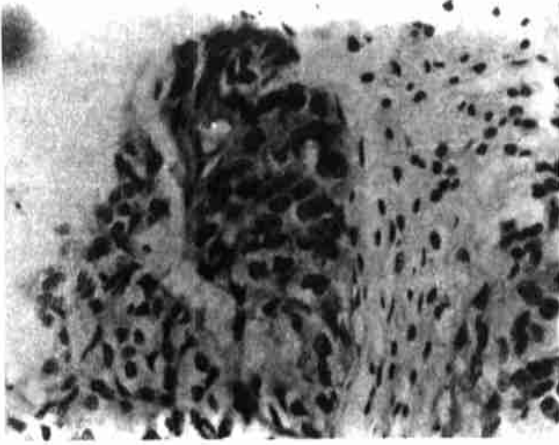


图1 EGFR 定位于肿瘤细胞胞浆 ×400

EGFR 过表达与 BTCC 生物学行为间关系: 在不同病理分级和临床分期组间 EGFR 中/强阳性表达率有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 且随恶性浸润程度增高而增加; 复发组和多发组 EGFR 中/强阳性表达率分别显著高于初发组和单发组 ( $P < 0.05$ ), 见表1。

表1 EGFR 在不同 BTCC 分组中过表达率的比较

		EGFR 表达		P
		弱阳性	中/强阳性	
病理分级	G <sub>1</sub>	8	2	0.036
	G <sub>2</sub>	4	11	
	G <sub>3</sub>	3	5	
临床分期	T <sub>a</sub> ~T <sub>1</sub>	11	5	0.015
	T <sub>2</sub> ~T <sub>4</sub>	4	13	
单发		12	6	0.013
多发		3	12	
初发		13	6	
复发		2	12	

## 3 讨论

膀胱肿瘤是有侵袭性生物学潜能的异质性疾病, 不同个体间或同一个体内的肿瘤组织可由明显不同的细胞亚群组成, 表现出不同的细胞形态、核型、生长率、受体、转移潜能和对治疗的敏感性等, 仅应用 BTCC 病理分级、临床分期不能充分判断其复杂而多变的生物学特性并指导治疗。

在 BTCC 组中呈不同程度的阳性表达, 棕黄色抗原颗粒定位于胞浆、胞膜, 少数分布于核仁 (图1, 2)。

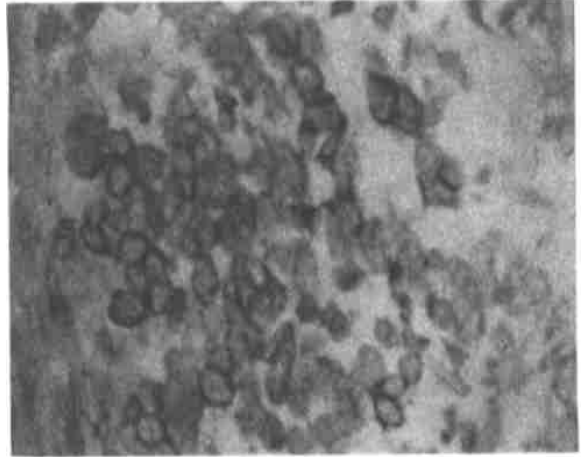


图2 EGFR 抗原定位于肿瘤细胞胞膜 ×400

EGFR 通过与其配体 EGF 和 TGF $\alpha$  (Transforming Growth Factor—alpha) 的结合在细胞恶性转化和增殖中起重要作用。体外实验显示<sup>[2]</sup>: 表达 EGFR 的人胚胎癌细胞系 Tear-2 中加入 EGF 后, 细胞呈单层分散方式生长且具有高度移动性, 缺乏 EGF 时呈聚集球状。Linchtner<sup>[3]</sup> 将 EGFR 基因导入低转移性的人乳癌细胞 MTLn3, 转染后的细胞种植在裸鼠皮下可增强细胞的肺转移能力。本研究结果显示: EGFR 中/强阳性表达率 54.55%, 呈弥漫片状分布, 与 Nakopoulou<sup>[4]</sup> 报导的 50% 相近。EGFR 过表达与 BTCC 病理分级、临床分期、复发及多发的显著关系, 使其成为判断 BTCC 恶性侵袭程度的重要指标之一。Imai 等<sup>[5]</sup> 随访研究发现; 上尿路 TCC 患者行输尿管切除术后发生膀胱癌的机率与上尿路 TCC 过表达 EGFR 和/或 cerb-2 密切相关。此结论也证明了尿上皮 EGFR 的过表达在复发中起重要作用。

Dean 等<sup>[6]</sup> 通过体内、外实验证实: EGFR 抗体可抑制一系列 EGFR 高表达肿瘤细胞系的生长, 并能诱导 EGFR 高表达移植瘤的完全退缩。提示 EGFR 因其在 BTCC 发生、发展中的重要作用, 可能成为肿瘤生物治疗的重要靶点。

本研究通过检测 EGFR 在 BTCC 中的表达, 得出 EGFR 过表达与 BTCC 生物学行为密切相关的结论, 为预示有复发和进展潜能的病例, 评估预后提供了更多的信息, 探索了 BTCC 治疗的新途径。

## 参考文献

- [1] Adamson ED, Rees AR. Epidermal growth factor receptor. *Mol Cell Biochem*, 1981; 34: 129
- [2] Mueller BM, Romerlahl CA, Trent JM, et al. Suppression of spontaneous melanoma metastasis in scid mice with an antibody to the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 1991; 51: 2193
- [3] Lichtner RB, Wiedemuth M, Noeske-Jungblut C, et al. Rapid effects of EGF on cytoskeletal structures and adhesive properties of highly metastatic rat mammary adenocarcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 1993; 11: 113
- [4] Nakopoulou L, Zervas Constantinides C, et al. Epithelial differentiation antigens and epidermal growth factor receptors in transitional cell bladder carcinoma; correlation with prognosis. *Urol Int*, 1995; 54 (4) 191
- [5] Imai T, Kimura M, Takeda M, et al. Significance of epidermal growth factor receptor and *ceb-2* protein expression in transitional cell cancer of the upper urinary tract for tumor recurrence at the urinary bladder. *Br J Cancer*, 1995; 71 (1): 69
- [6] Dean C, Modjtahedi H, Eedes S. Immunotherapy with antibody to the EGF receptor. *Int J Cancer Suppl*, 1994; 8: 103

(收稿日期: 1999-03-02)

## THE SIGNIFICANCE OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR IN HUMAN TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF BLADDER

GU Xiao, SIU Yuan-geng, XU Zhen-quan, et al.

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in human transitional cell carcinoma of bladder (BTCC). **Methods:** The expression of EGFR was detected by standard ABC immunohistochemical technique in 33 paraffin-embedded tissue specimens of BTCC compared with 12 normal ones. **Results:** All normal transitional cells were negatively stained and all neoplastic cells were positively stained. Fisher's accurate analysis showed that moderately or strongly positive expression of EGFR in tumor cells closely correlated with different pathological grades ( $P < 0.05$ ), clinical stages ( $P < 0.05$ ), number of lesions ( $P < 0.05$ ) and postoperative recurrence ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** It was suggested that over expression of EGFR closely correlated with biological behaviour of BTCC and it played a very important role on the process of occurrence and progress.

**KEY WORDS** bladder neoplasms; carcinoma; epidermal growth factor receptor

## 中期妊娠合并双卵巢巨大黄素囊肿 1 例

李海燕 夏爱华

(姜堰市人民医院, 姜堰, 225500)

患者, 26 岁, 因停经 4<sup>+</sup>月, 自觉腹部异常增大 10d 入院。患者平素月经规则, 停经 40d 出现早孕反应, 持续 2 月, 无疾病史及用药史。10d 前发现腹部较同期妊娠月份大, 但无任何不适。B 超检查提示, 中期妊娠合并双侧卵巢囊肿。体检: T37℃, HR90 次/min, R20 次/min, BP15/10kPa。发育正常, 营养良好, 步行入院。心肺(-), 腹围 80cm, 腹水征(-), 宫底脐下 1 指, 未闻及胎心脐上 2 指处可扪及两侧附件囊肿的上界。B 超检查: 单胎, 臀位, 胎头双顶径 4.0cm, 羊水暗区 4.0cm, 子宫左上方 18cm×17cm×9cm, 右上方 18cm×18cm×10cm 液性暗区, 内有多个分隔。

行部腹探查术, 术中见子宫增大如孕 4<sup>+</sup>月大小, 表面光滑, 两侧输卵管外观正常, 双侧卵巢囊肿 25cm×

18cm×14cm, 25cm×19cm×13cm, 表面光滑, 包膜巢仅存少量正常组织, 肝脏及膈光滑, 大网膜正常。行双侧卵巢囊肿剔除术加双卵巢重建术, 术后预防感染及保胎治疗, 未出现流产征象, 术后 7d 拆线, 切口 II/甲愈合。病理报告为双侧卵巢黄素囊肿。

讨论: 黄素囊肿指 hCG 过度刺激引起卵泡囊肿壁上卵泡膜细胞的黄素化, 往往为双侧性, 常见于滋养细胞病变(葡萄胎、绒毛膜癌), 此外可见于多胎妊娠, 应用促性腺激素(克罗米芬, hCG 等)诱发排卵等 hCG 过度刺激引起。本例患者为自然受孕的单胎妊娠, 合并如此巨大的双侧黄素囊肿实属罕见。其原因为早孕 8~10 周 HCG 分泌达高峰, 可能使卵巢受到过度刺激引起黄素化反应所致。

(收稿日期: 1999-02-04)