

子宫内膜癌中血管内皮生长因子和微血管密度的表达

宋印利¹ 王艳丽² 姚东升³

(1 哈尔滨医科大学大庆校区 2 哈尔滨医科大学附属第五医院 大庆 163319 3 哈尔滨医科大学附属四院)

摘要 目的:探讨子宫内膜癌血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)的表达,及其与临床病理参数的关系。方法:采用S-P免疫组化法,应用VEGF多克隆抗体检测50例子宫内膜腺癌及20例正常子宫内膜中VEGF的表达,计数微血管密度(Microvessel Density, MVD)。结果:子宫内膜癌中VEGF表达阳性率明显高于正常子宫内膜,分别为92%和30%, $P<0.01$ 。子宫内膜癌中的MVD明显高于正常子宫内膜,分别为 46.0 ± 4.5 和 14.0 ± 1.7 , $P<0.05$ 。MVD在深肌层浸润组中显著高于浅肌层浸润组,分别为 69.9 ± 16.8 和 42.8 ± 4.4 , $P<0.05$ 。结论:VEGF、MVD与子宫内膜癌的发生有关。子宫内膜癌发生发展依赖血管生成。MVD可作为子宫内膜癌的预后因素。

关键词:血管内皮生长因子;子宫内膜癌;免疫组化

中图分类号:R737.33 文献标识码:A

Study on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in endometrial carcinoma

SONG Yin-li¹, WANG Yan-li²

(1 Daqing Branch, Harbin Medical University, Daqing, Heilongjiang, China)

2 The Fifth Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Daqing, Heilongjiang, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and angiogenesis in endometrial carcinoma and its relation to the clinic-pathological parameters. **Methods:** 50 specimens of endometrial carcinoma and 20 normal endometria were studied by S-P immunohistological technique, using polyclonal antibodies against VEGF to examine the expression of VEGF and Microvessel Density (MVD). **Results:** Positive expression rate of VEGF(92%) in endometrial carcinoma is higher than that(30%) in normal endometrium ($p<0.01$). MVD(46.0 ± 4.5) in endometrial carcinoma is higher than that(14.0 ± 1.7) in normal endometrium($P<0.05$). MVD(69.94 ± 16.8) in deep myometrial invasion group is higher than that(42.8 ± 4.4) in non-deep myometrial invasion group ($P<0.05$). **Conclusion:** VEGF and MVD are both associated with the genesis of endometrial carcinoma, which depends on vascularization. So MVD can be considered as the prognosis factor of endometrial carcinoma.

Key words: VEGF; Endometrial carcinoma; Immunohistochemistry

子宫内膜癌是原发于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤,其中最常见的是子宫内膜腺癌,约占子宫体恶性肿瘤的95%。过去的20年中,内膜癌发病率持续上升。在美国内膜癌是最常见的女性生殖道恶性肿瘤,我国的发病率也呈上升趋势。

血管生成在子宫内膜是一种重要的生理学特征。血管生成研究领域是现代生物学中最富有挑战性的研究之一。VEGF是血管生成的重要调节因子。随着分子生物学的不断发展和应用,最近的一些研究表明,VEGF和血管生成在女性生殖系统及其相关疾病中具有重要意义。MVD是衡量血管生成的定量指标,已经发现与肿瘤的预后有关。但是,目前国内外对子宫内膜癌中血管生成、MVD计数、VEGF表达的研究并不多,而且也并未达成一致意见。本实验即采用免疫组化S-P法检测VEGF, MVD在子宫内膜癌中的表达及其与临床病理因素的关系。

1 材料与方法

1.1 标本来源

本研究收集哈尔滨医科大学附属第五医院病理科从1995年-2004年间手术切除的子宫内膜癌标本共50例。全部经病理诊

断为子宫内膜腺癌。患者年龄30-70岁,平均 54.5 ± 3.5 岁。50例子宫内膜腺癌浅肌层浸润的为43例,深肌层浸润7例。选取正常子宫内膜标本20例。标本均经10%福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋,连续切片,厚约44 μ m。

1.2 实验标本的准备

载玻片清洗干净后,放入70%乙醇-1%盐酸浸泡48小时,蒸馏水冲洗,烤箱内烘干,10%多聚赖氨酸(Poly-L-Lysin)涂片后,风干过夜。对蜡块进行连续切片5张,每张厚4 μ m,放入55C烤箱中烤8小时。

1.3 免疫组化方法

免疫组化仪器和试剂:医用微波炉、恒温箱、冰箱、显微镜;抗体购自北京中山公司;显色系统:DAB工作液3mg溶于3ml蒸馏水中,使用时配制。免疫组化步骤按试剂盒说明进行。阳性结果的判定标准:每组实验都设有阳性和阴性对照。VEGF在细胞浆中表达,呈现棕黄色颗粒。统计学分析:采用 χ^2 检验和t检验。

2 结果

2.1 VEGF在子宫内膜癌和正常子宫内膜中表达的差异

50例子宫内膜癌中,VEGF表达弱阳性16例,强阳性30例,阳性率92%。20例正常子宫内膜,阳性6例,阳性率30%。子宫内膜癌中VEGF阳性率高于正常子宫内膜,差异具有显著

作者简介:宋印利,男,(1967-),副教授,病理学专业

通讯作者:姚东升,男,(1971-),硕士,主治医师

(收稿日期:2006-07-05 接受日期:2006-08-19)

性, $X^2=17.5,p<0.01$ 。

表1 VEGF在子宫内膜癌和正常子宫内膜中的表达
Table 1 The expression of VEGF in endometrial carcinoma and normal endometrial tissue

组织	VEGF			合计
	-	+	++	
正常子宫内膜	14	6	0	20
子宫内膜癌	4	16	30	50

$X^2=17.5\ P<0.01$

2.2 VEGF表达与子宫内膜癌肌层浸润深度的关系

根据肿瘤浸润肌层深度的不同分为两组,浅肌层组为侵及肌层的1/2以内,侵及深肌层组为侵及肌层1/2以上。43例侵及浅肌层的病例,VEGF表达阳性的39例,阳性率90.7%,7例侵及深肌层的病例,VEGF阳性率100%,但差别无统计学意义, $X^2=0.059\ p>0.05$ 。

表2 VEGF表达与子宫内膜癌肌层浸润深度的关系
Table 2 The relationship between VEGF expression and the depth of myometrial invasion

浸润深度	VEGF			合计
	-	+	++	
浅肌层	4	14	25	43
深肌层	0	2	5	7

$X^2=0.059\ P>0.05$

2.3 MVD在子宫内膜癌和正常子宫内膜中表达的差异

子宫内膜癌和正常子宫内膜组织的微血管经Ⅲ因子相关抗原染色均呈现阳性表现。50例子官内膜癌组织中MVD平均值为 46.0 ± 4.5 ,正常子宫内膜MVD平均值 14.0 ± 1.7 ,二者差异有显著性, $t=2.0,P<0.05$ 。

表3 MVD在子宫内膜癌及正常子宫内膜组织中的表达
Table 3 The expression of MVD in endometrial carcinoma and normal endometrial tissue

分组	MVD	例数
子宫内膜癌	46.0 ± 4.5	50
正常子宫内膜	14.0 ± 1.7	20

$t=2.0\ P<0.05$

2.4 MVD与子宫内膜癌肌层浸润深度的关系

43例浸润浅肌层的子宫内膜癌组织中,MVD为 42.8 ± 4.4 显著低于深肌层浸润组, 69.9 ± 16.8 ,差异有显著性, $t=2.03,P<0.05$ 。

表4 MVD表达与子宫内膜癌肌层浸润深度的关系
Table 4 The relationship between MVD expression and the depth of myometrial invasion

肌层浸润	MVD	例数
浅肌层浸润	42.0 ± 4.4	43
深肌层浸润	69.9 ± 16.8	7

$t=2.03\ P<0.05$

3 讨论

3.1 VEGF在子宫内膜癌中的表达

本研究应用免疫组化方法研究子宫内膜癌中VEGF的表达,证明92%的子宫内膜癌组织中表达VEGF,而只有30%的

正常子宫内膜中VEGF阳性表达。这与许多学者对子宫内膜癌的研究结果一致,阳性率与Yoshihito Yokoyama,等^[1]的研究结果非常相近,VEGF阳性率分别66%,28%,白晓红等^[2]研究证明,VEGF在子宫内膜癌中的阳性率为80.3%。本研究结果提示子宫内膜癌VEGF表达明显高于正常子宫内膜中的VEGF表达。Chen CA等^[3]的研究应用酶免疫分析法测定肿瘤细胞质内的VEGF含量,Guidi AJ等^[4]用原位杂交法检测子宫内膜癌中VEGFmRNA含量,还有学者测定血清中的VEGF含量。虽然研究方法各异,但多数都得出相同的结论,且与我们的研究结果相同,即VEGF在子宫内膜癌中的高表达,说明VEGF与子宫内膜癌的发生有关,是重要的血管生长因子。

本研究证明VEGF与子宫内膜癌的发生发展有关,应用VEGF特异性抗体进行阻断性治疗和应用血管生成抑制剂,有望成为子宫内膜癌治疗中的辅助方法。

3.2 MVD在子宫内膜癌中的表达

肿瘤的生长和转移不仅依赖于肿瘤的增殖,而且与肿瘤内新生血管形成有关。今年来的研究表明,在乳腺癌、前列腺癌、鼻咽癌等恶性肿瘤中,微血管密度与肿瘤的侵袭转移和预后密切相关^[5]。本组实验对子宫内膜癌MVD的研究证明癌组织MVD平均值为 46.1 ± 4.5 ,显著高于正常子宫内膜MVD, $14.0\pm1.7,p<0.01$ 。因此说明子宫内膜癌的发生与发展依赖于新生血管的生成,肿瘤微血管密度的增高,增加了肿瘤的血供,促进了肿瘤的浸润性生长,本组研究中MVD在深肌层浸润组平均值为 69.9 ± 16.8 显著高于浅肌层浸润组, 42.8 ± 4.4 ,正说明此观点。子宫内膜癌根据其浸润情况进行分期,肿瘤肌层浸润深度是指示预后的重要指标^[6]。而本实验证明MVD与子宫内膜癌肌层浸润深度有关,因此MVD可以可作为子宫内膜癌预后判断的重要指标。

近年来,已有学者通过动物实验证实,某些血管抑制剂,如苏拉明、TNP-470等对实体肿瘤的生长和转移有明显抑制作用^[7]。这从另一侧面进一步证实了肿瘤内微血管形成在肿瘤生长,侵袭和转移中的重要作用。从本组回顾性研究中发现,在判断子宫内膜癌的预后方面,除常规的病理指标外,MVD亦是一项有价值的指标。

参考文献

[1] Yoshihito Yokoyama, Houck KA, B. A. Fine, et al. The expression of vascular endothelial growth factor in endometrial carcinoma [J]. Gynecologic Oncology. 2000,77:413-418
[2] 白晓红,任蕾,张建军,等. VEGF在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 中华肿瘤杂志,2005,23(3):211-213
[3] Chen CA, Dvorak HF, Houck KA, et al. VEGF antigen expression in cancer tissue[J]. Gynecol Oncol, 2001,80(2):207-12
[4] Guidi AJ, Mustonen T, Vaisman N, et al. The expression of VEGFmRNA in endometrial carcinoma[J]. Cancer, 1996,78(3):454-60
[5] Toi M, Walktti S, Veidner N, et al. The relationship between MVD and invasion of nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J cancer, 1997,55:371
[6] 谭郁彬,王斌,李聪颖,等. MVD与恶性肿瘤浸润深度及预后的关系[J]. 外科诊断病理学,2004:706
[7] Tanaka T, Starkey JR, Polverin PJ . et al. Vascular inhibitors and growth of carcinoma[J]. Cancer Res. 1995,55:836