

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.01.027

PBRM1 和 P21 蛋白在子宫内膜癌的表达及意义*

党雅梅¹ 陈 城¹ 车团结² 郭应芳¹

(1 甘肃省人民医院病理科 甘肃 兰州 730000; 2 兰州大学生命科学学院 甘肃 兰州 730000)

摘要 目的:探讨 PBRM1 和 P21 蛋白在子宫内膜癌中的表达和临床意义。**方法:**应用免疫组化方法对 105 例子宫内膜癌组织进行 PBRM1 和 P21 蛋白检测。**结果:**子宫内膜癌中 PBRM1 和 P21 的阳性表达率分别为 62.86% 和 80%; 癌旁组织 PBRM1 和 P21 阳性表达率分别为 45.71% 和 34.2%, 子宫内膜癌组织表达高于癌旁组织 ($P < 0.05$); PBRM1 和 P53 阳性表达与组织学类型、浸润深度、淋巴结转移、组织学分级、临床 TNM 分期相关 ($P < 0.05$), 与患者年龄无关 ($P > 0.05$)。PBRM1 和 P21 的表达呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** PBRM1 和 P21 表达水平与子宫内膜癌组织的病理分级和临床分期的增高而增高, 对其进行监测对子宫内膜癌的诊断、治疗及预后具有指导意义。

关键词:子宫内膜癌; PBRM1; P21; 免疫组织化学

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)01-117-04

Analysis on the Correlation between PBRM1 and P21
with Endometrial Cancer*DANG Ya-mei¹, CHEN Cheng¹, CHE Tuan-jie², GUO Ying-fang¹

(1 Department of Pathology, People's Hospital of Gansu, Lanzhou, Gansu, 730000;

2 School of life Science, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression of PBRM1 and P21 in endometrial cancer and its clinical significance. **Methods:** The protein of PBRM1 and P21 was examined in 105 cases of endometrial cancer immunohistochemistry. **Results:** The positive expression rate of PBRM1 and P21 in the carcinoma and the normal tissues of endometrial cancer was 62.86% and 80%, respectively, which had significant difference ($P < 0.05$). While the positive expression rate of P53 was 45.71% and 34.2%, respectively, which had significant difference ($P < 0.05$). The expression of both PBRM1 and P53 were related to different tissue types, the depth of invasion, lymph node metastasis, histology stage, the clinical stage ($P < 0.05$), no correlation existed with age of endometrial cancer ($P > 0.05$). **Conclusion:** The expression level of PBRM1 and P21 increased markedly with the clinical stage or clinical grade of endometrial cancer. The mutation of gene and hormonal imbalance may play an important role in endometrial cancer. Oncogenesis and metastasis of carcinoma of endometrium.

Key words: Endometrial cancer; PBRM1; P21; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification (CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)01-117-04

前言

子宫内膜癌是妇科常见肿瘤之一, 现阶段呈现逐年上升趋势^[1], 越来越受到研究者的关注, 目前细胞周期调控与细胞癌变的关系是研究热点。当细胞生长刺激信号受到无节制持续传递时可诱发细胞癌变^[2]。PBRM1 是英国科学家最近发现的一种肾癌相关基因。P53 基因是一种抑癌基因, 调节细胞凋亡, 两者在多种恶性肿瘤中均有异常表达。但与子宫内膜癌的相关性的报道还比较少。PBRM1 和 P21 蛋白均参与细胞周期的调控^[3]。本研究回顾总结 2009 年 1 月 -2011 年 11 月 105 例子宫内膜癌病例, 探讨 PBRM1 和 P53 与子宫内膜癌病理类型、分级、临床分期等生物学行为的关系, 为探讨其与子宫内膜癌发生与发展的关系, 我们应用免疫组化 SP 法对 105 例子宫内膜癌进行 PBRM1 和 P21 检测及观察, 为临床制定治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取甘肃省人民医院和兰州大学第一医院 2009 年 1 月 -2011 年 11 月手术切除并经病理证实的子宫内膜癌的标本 105 例, 每例取癌旁正常胃组织作为对照组 (距离相应病灶区边缘 0.5-5 cm)。年龄 30~82 岁, 中位年龄 62 岁。患者术前未经任何化疗, 放疗。对子宫内膜癌的组织学分类、分级以及 TNM 分期均采用 WHO 2002 版。子宫内膜癌的组织学分类为子宫内膜腺癌、浆液性腺癌、粘液腺癌和透明细胞腺癌; 组织学分为高、中、低分化三级; TNM 分期为 0-IV 期。

1.2 检测方法

所有标本经 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 石蜡标本集中连续切片, 片厚 4 μm , 采用 SP 免疫组化染色。一抗为鼠抗人

* 基金项目: 甘肃省科学计划项目 (096RJZA071); 兰州市科学计划项目 (2010-1-143); 甘肃省科学计划项目 (1113JHTA003)

作者简介: 党雅梅, 女, 博士研究生, 副主任医师,

Tel: 15002630915, E-mail: dangyamei2008@163.com

(收稿日期: 2013-04-25 接受日期: 2013-05-18)

PBRM1、P21 多克隆抗体,试剂盒均购自上海逸峰生物技术开发公司。试验步骤严格按照说明书进行。以 PBS 置换一抗作空白对照。

1.3 结果判断

PBRM1 蛋白及 P21 蛋白阳性为细胞核染成棕黄色。高倍镜($\times 400$)下选 10 个有代表性的视野,每个视野计数 100 个肿瘤细胞,计算阳性细胞百分比。根据着色所占比例,肿瘤细胞相应部位不着色为阴性(0)^[4];PBRM1 阳性细胞数 $< 10\%$ (+)、 $10\% \sim 30\%$ 为(++)、 $> 30\%$ 为(+++);P53 阳性细胞数 $< 25\%$ 为(+)、 $25\% \sim 50\%$ 为(++)、 50% 以上为(+++)^[5]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS11.5 软件对数据进行统计学分析。采用 χ^2 检验

及秩相关法检测, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PBRM1 和 P21 表达

PBRM1 阳性染色位于胞核^[6],呈棕色或棕褐色(图 1、2);105 例子宫内膜癌组织 PBRM1 表达阳性 66 例 (62.86 %),癌旁组织 PBRM1 表达阳性 47 例 (44.76 %),二者之间有差异($P < 0.05$)。P21 阳性染色定位于胞核及胞浆^[7],呈棕色或棕褐色(图 3、4);105 例子宫内膜癌中 P21 表达阳性 84 例 (80 %),癌旁组织中 P53 阳性表达 36 例 (34.29 %),二者之间有差异($P < 0.05$)(表 1)。

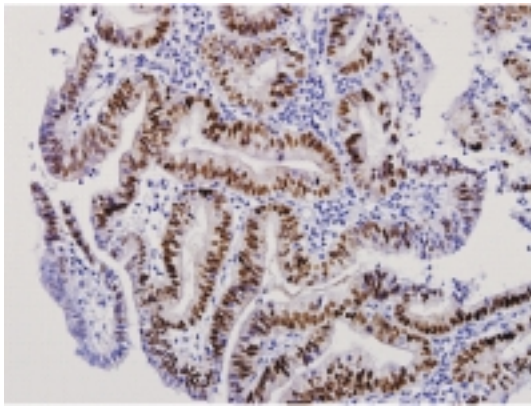


图 1 PBRM1 在子宫内膜癌阳性表达($\times 100$)
Fig.1 The positive expression of PBRM1
in endometrial carcinoma($\times 100$)

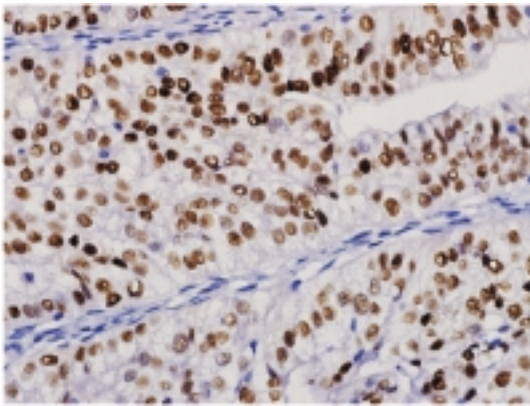


图 2 PBRM1 在子宫内膜癌阳性表达($\times 400$)
Fig.2 The positive expression of PBRM1
in endometrial carcinoma($\times 400$)

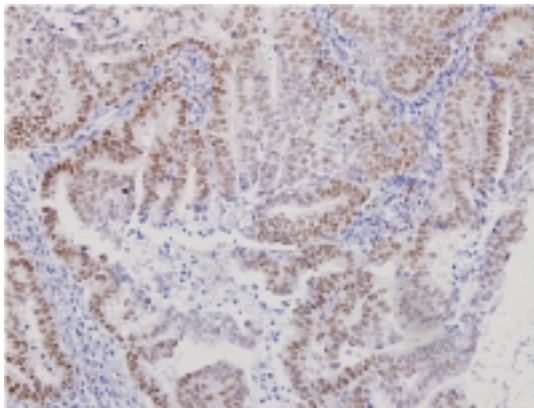


图 3 P21 在子宫内膜癌阳性表达($\times 100$)
Fig.3 The positive expression of P21
in endometrial carcinoma($\times 100$)

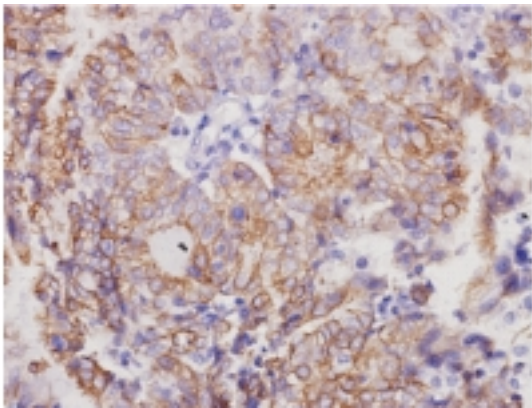


图 4 P21 在子宫内膜癌阳性表达($\times 400$)
Fig.4 The positive expression of P21
in endometrial carcinoma($\times 400$)

表 1 子宫内膜癌 PBRM1 和 P21 的表达与正常组表达率比较[n(%)]

Table 1 Positive rate of PBRM1 and P21 in gastric carcinoma and normal[n(%)]

Group	Case	PBRM1	P21
Normal endometrial cancer	105	47(44.76)	36(34.29)
Endometrial cancer	105	66(62.86)	84(80)

Note: $P < 0.01$.

2.2 子宫内膜癌不同组织类型 PBRM1 和 P21 表达

PBRM1 在子宫内膜癌不同组织学类型中阳性表达率依次

表 2 子宫内膜癌不同组织类型 PBRM1 和 P21 的表达[n(%)]

Table 2 Expression of PBRM1 and P53 in different tissue types of endometrial cancer [n(%)]

Group	Case	PBRM1		P21	
		(+)	P	(+)	P
Adenocarcinoma endometrium	13	3(23.08)	0.001	18(94.74)	0.009
Serous adenocarcinoma	30	18(60.00)		28(93.33)	
Mucoid adenocarcinoma	19	10(52.63)		12(92.31)	
Clear cell adenocarcinoma	43	35(81.40)		26(60.47)	

表 3 子宫内膜癌 PBRM1 和 P21 的表达与临床病理参数间的关系[n(%)]

Table 3 Correlation of expression of PBRM1 and P21 to clinicopathological parameters of

Group	n	PBRM1 (+)	P	P21(+)	P
Age			0.611		0.232
< 60		27(65.85)		33(79.69)	
≥ 60		39(60.94)		51(80.49)	
Invasion			0.013		0.007
Down-serosa		18(47.37)		55(88.71)	
Serosa		48(71.64)		29(67.44)	
Lymph node Metastasis			0.013		0.025
With		45(72.58)		26(68.42)	
Without		21(48.84)		58(86.57)	
Differentiation			0.004		0.019
Well	31	13(41.94)		9(29.03)	
Poor	74	53(71.62)		40(54.05)	
TNM Stage			0.004		
0—II	68	36(52.94)		50(73.53)	
III—IV	37	30(81.08)		34(91.89)	

表 4 子宫内膜癌组织 PBRM1 和 P21 表达的关系[n(%)]

Table 4 Correlation of expression of PBRM1 and P21 [n(%)]

PBRM1	P21		Total
	Positive	Negative	
Positive	58	8	66
Negative	26	13	39
Total	84	21	105

Note: $X^2=6.894$, $P=0.009$, $r=0.256$.

为:子宫内膜腺癌 35 / 43(81.40 %)、浆液性腺癌 18 / 30(60.00 %)、粘液性腺癌 10 / 19(52.63 %)、透明细胞腺癌 3 / 13(23.08 %);不同组织类型表达之间具有差异有统计学意义($P<0.05$)。P21 阳性表达率依次为:子宫内膜腺癌 18/19 (94.74 % %),浆液性腺癌 28/30 (93.33 %),粘液性腺癌 12/13 (92.31 %),透明细胞腺癌 26/43 (60.47% %);不同组织类型表达之间具有差异有统计学意义($P<0.05$ (表 2)。

2.3 子宫内膜癌组织 PBRM1 和 P21 表达与临床病理特征的关系

子宫内膜癌 PBRM1 和 P21 的表达与患者年龄无关 ($P>0.05$);与肿瘤的组织学类型,分化程度,浸润深度、淋巴结转移、组织学分级、TNM 分期相关($P<0.05$)(表 3)。

2.4 子宫内膜癌组织 PBRM1 和 P21 表达的相关性

本组 105 例子子宫内膜癌组织标本中 PBRM1 和 P53 表达均阳性者 36 例,二者表达均阴性者 26 例。PBRM1 和 P53 表达呈正相关($r=0.205$, $P<0.05$)(表 4)。

3 讨论

英国科学家 Varela 等^[8]于近期宣布,其发现的 SWI/SNF 染色质重构复合物基因—PBRM1 基因与肾癌(RCC)的发生和发展密切相关。在人体中,PBRM1 具有广泛的生物学作用,参与 DNA 的修复、细胞增值、细胞粘附等多种过程^[9]。基因 PBRM1 在肿瘤的发生中扮演抑癌基因的角色。在肿瘤细胞中 PBRM1 通过调节 bcl-2 家族及 caspase 家族基因表达水平调控凋亡。沉默 PBRM1 后细胞凋亡较少,该基因会在生命中某个阶段受到损害而失活,最终导致癌的发生、发展^[10]。然而,该基因损坏或关闭的确切原因尚不清楚。研究人员希望通过对 PBRM1 基因的鉴定和深入研究,寻找到可有效治疗子宫内膜癌的药物以及能在早期识别突变基因的诊断方法。本研究发现:PBRM1 表达在子宫内膜癌组织中显著高于癌旁组织,并且 PBRM1 蛋白表达阳性率有随细胞分化程度降低而逐渐增高的趋势,中高分化组明显低于低分化组。提示 PBRM1 表达增高可能与子宫内膜癌发生发展有关。因此认为,PBRM1 可作为评估子宫内膜癌自然病程、恶性程度的一个指标,但由于本实验使用多克隆抗体,特异性欠佳,结果有待于进一步验证。细胞周期调控异常与细胞癌变密切相关,P21 是基因活动的重要调控因子,主要参与跨膜信号的传递,对细胞生长起到调控作用^[11]。而 G1 至 S 期是重要的调控点。P21 蛋白的主要功能是特异性的结合细胞周期素,抑制细胞 G1 至 S 的活动^[12],当 P21 蛋白失活,细胞进入无限制自主分裂状态,导致机体癌症的发生^[13]。本研究发现:P21 的异常表达与子宫内膜癌的临床分期晚、特殊组织学类型、病理分级差、肌层浸润深和淋巴转移正相关。提示:P21 蛋白表达水平的变化在子宫内膜癌的生物学行为中有重要作用。在本研究中还发现:PBRM1 和 P53 表达呈正相关。因此在子宫内膜组织活检病理诊断中,通过检测 PBRM1 和 P21 基因免疫组织化学分析,对子宫内膜癌的病理诊断和病理分期及预后具有显著性意义。

参考文献(References)

- [1] Chang A. The 2008 walter Hubert lecture: the role of the p53 tumor-suppressor gene in tumorigenesis[J]. BR J Cancer, 2006, 69(3): 409
- [2] Masuda A, Kamai T, Abe H, et al. Is Stat3 and/or p53 mRNA expression a prognostic marker for renal cell carcinoma [J]. Biomed Res, 2009, 30(3): 171-176
- [3] Catusul, Gallardo A, Cuatrecasas M, et al. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters [J]. Mod Pathol, 2008, 21(2): 131-139
- [4] Luis C, Alberto G, Jaime P. Molecular genetics of endometrial carcinoma[J]. Diagnostic Histopathology, 2009, 5(12): 114-119
- [5] Plataniotis G, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21 Suppl 5: v41-v45
- [6] 陈波, 邹赛英, 陈城, 等. PKC β II 和 EGFR 在胃癌中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2010, 09: 30-33
- [7] 谢星, 谭建明, 吴卫真. Ki-67 和 p53 与肾癌的相关性研究 [J]. 临床军医杂志, 2011, 6: 15-17
- [8] Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma[J]. Nature, 2011, 27, 469(7331): 539-542
- [9] Serrano E, Klosssek J, Percoda NI J. Surgical management of paranasal sinus mucocoeles: a long-term study of 60 cases[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 131: 133-140
- [10] 杨臻峥. 科学家发现 PBRM1 基因突变是肾癌发生的重要诱因[J]. 药学进展, 2011, 03: 25-27
- [11] Yang Zhen-zheng. Scientists found that the mutation of PBRM1 gene is the important cause of renal cell carcinoma[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2011, 03: 25-27
- [12] Zubac DP, Bostad L, Kihl B, et al. The expression of thrombospondin-1 and p53 in clear cell renal cell carcinoma: its relationship to angiogenesis, cell proliferation and cancer specific survival[J]. J Urol, 2009, 182(5): 2144-2149
- [13] 吕或. 子宫内膜腺癌的 p21ras、p53 的表达及意义[J]. 诊断病理学杂志, 1997, 4: 147
- [14] Lv Huo. Expression and significance of p21ras and p53 in Endometrial cancers, 1997, 4: 147
- [15] 王黎明, 鹿彩莲, 纪祥瑞, 等. 细胞周期调控相关蛋白 P53、P16、P21 和 Rb 在子宫内膜癌的表达及意义 [J]. 中国妇产科临床, 2011: 10-18
- [16] Wang Li-ming, Lu Cai-lian, Ji Xiang-rui, et al. Expression and significance of cell cycle regulatory proteins P53, P16, P21 and Rb in endometrial carcinoma[J]. Chinese Journal of clinical obstetrics and Gynecology, 2011: 10-18