

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.14.006

PTEN 基因和 P53 基因在子宫内膜癌中的表达及意义*

尹肖云 乔丽雅 王红英 张 秦 杨夕粉 王振国[△]

(解放军第 309 医院妇产科 北京 100091)

摘要 目的:探讨 PTEN 基因和 P53 基因在子宫内膜癌中的表达及临床意义,为子宫内膜癌的治疗提供参考依据。**方法:**用免疫组化法检测 50 例子宫内膜癌患者 PTEN 基因缺失和 P53 基因突变情况,并分析两者与子宫内膜癌不同病理变化的相关性。**结果:**PTEN 缺失 24 例,缺失率 48.00%,进一步研究显示 PTEN 缺失与细胞分化程度和肌层浸润情况密切相关($P < 0.05$),P53 突变 32 例,缺失率 64.00%,并进一步研究显示 P53 突变与 FIGO 分期,细胞分化程度和肌层浸润情况密切相关($P < 0.05$)。**结论:**PTEN 基因缺失和 P53 基因突变与子宫内膜癌发生和发展密切相关,以 PTEN 基因和 P53 基因为靶点的生物治疗在进展期内膜癌中的治疗价值值得进一步深入研究。

关键词:PTEN;P53;子宫内膜癌

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)14-2628-04

Expression and Clinical Significance of PTEN Gene and P53 Gene in Endometrial Carcinoma*

YIN Xiao-yun, QIAO Li-ya, WANG Hong-ying, ZHANG Qin, YANG Xi-fen, WANG Zhen-guo[△]

(Department of gynaecology and obstetrics, the 309 Hospital of PLA, Beijing, 100091, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of deletion of PTEN Gene and mutation of P53 gene on endometrial carcinoma, provides the reference for the treatment of uterine endometrial carcinoma. **Methods:** Immunohistochemistry was used to deletion of PTEN Gene and mutation of P53 gene, and analyze both with endometrial cancer pathology. **Results:** Deletion of PTEN Gene in 24 cases, the loss rate of 48% Further study showed that the expression of deletion of PTEN gene significantly correlated with cell differentiation and myometrial invasion ($P < 0.05$), mutation of P53 gene the mutation being 64.00%, and Further study showed that the mutation of P53 gene significantly correlated with FIGO stage, cell differentiation and myometrial invasion situation ($P < 0.05$). **Conclusion:** Deletion of PTEN gene and mutation of P53 gene, was associated with endometrial carcinoma development. The PTEN gene and P53 gene as the therapeutic value of target of biological treatment in the progression of endometrial carcinoma is worthy of further study.

Key words: PTEN; P53; Endometrial carcinoma

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

Article ID: 1673-6273(2014)14-2628-04

前言

子宫内膜癌(endometrial carcinoma)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,其发病率在乳腺癌、肺癌和大肠癌之后,位居第四位的恶性肿瘤^[1],研究显示子宫内膜癌 5 年生存率 I 期为 75%,而 III 期即降至 30%^[2],因此早期诊断对子宫内膜癌的治疗具有重要的临床价值,但是早期子宫内膜癌缺乏特异性的临床表现和针对性的生化指标。PTEN 基因和 P53 基因是近年来研究较热的抑癌基因,PTEN 缺失和突变最高的抑癌基因之一,PTEN 突变后导致磷酸酯酶活性下降,失去了对细胞增殖的负调控作用,使细胞恶性增殖,促进肿瘤形成在多种人类原发性肿瘤中缺失或表达减少,如子宫内膜癌,乳腺癌,前列腺癌等^[3-5]。p53 基因分为野生型和突变型,野生型主要是阻止 G1/G0 期,使细胞不能进入 S 期,从而抑制细胞的增殖,促进癌细胞的调

亡,而突变型则不能发挥上述作用,甚至会有细胞癌变^[6-11]。但是关于两种抑癌基因在子宫内膜癌的研究较少,为此本研究对 50 例子宫内膜癌患者 PTEN 基因和 P53 基因的表达及意义进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 1 月至 2013 年 5 月间来我院进行子宫内膜癌行手术治疗,术后经病理检查确诊为子宫内膜样腺癌的蜡标本 50 例为研究对象。所有患者术前均无放化疗和激素治疗。所有研究对象平均年龄 54.23 ± 21.43 岁,按 FIGO 的分期:其中 I 期 23 例,II 期 12 例,III 期 12 例,IV 期 3 例;组织学分级:G1 级 21 例,G2 级 15 例,G3 级 14 例;肌层浸润情况: $\leq 1/2$ 肌层浸润 32 例, $> 1/2$ 肌层浸润 18 例。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30872749)

作者简介:尹肖云(1983-),女,主治医师,硕士研究生,研究方向:妇产科常见病,多发病以及疑难杂症的诊治

[△] 通讯作者:王振国(1963-),男,副主任医师,硕士研究生,研究方向:妇科肿瘤,电话:13811201337

(收稿日期:2013-12-19 接受日期:2014-01-15)

1.2 方法

标本均来自病理科存档石蜡块, 标用组织切片机作 4 μm 厚连续切片, 制成组织切片, 用 PBS 代替 - 抗做阴性对照, 所有操作过程病理科医师完成, 结果判断按照免疫组化染色阳性肿瘤细胞比例和染色强度进行评分, 其中无阳性细胞为 0 分, <10% 为 1 分, 10%~50% 为 2 分, $\geq 50\%$ 为 3 分, 无着色为 0 分, 轻度着色为 1 分, 中度着色为 2 分, 重度着色为 3 分, <3 分为阴性(-), ≥ 3 分为阳性(+).

1.3 统计学分析

采用 spss17.0 软件进行统计分析, 计数资料用检验, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

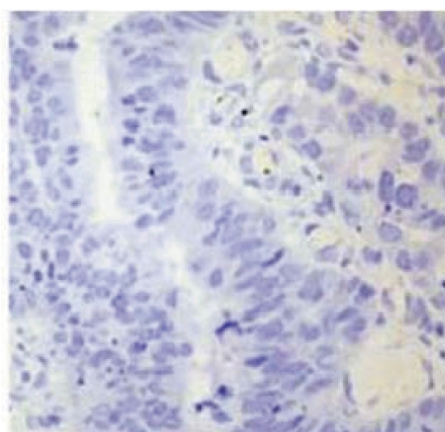
2.1 PTEN 缺失在子宫内膜癌患者不同临床病理特征中表达的比较

PTEN 蛋白阳性定位于细胞核, 出现棕黄色或棕褐色颗粒, 未出现的为缺失, 经过观察 PTEN 缺失 26 例, PTEN 缺失患者 G2 和 G3 的比例明显高于 PTEN 阳性的患者, 差异有明显的统计学意义 ($P < 0.05$), PTEN 缺失患者肌层浸润深度 $> 1/2$ 比例为 73.08% 明显高于 PTEN 阳性的患者 (33.33%), 差异有明显的统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1, 切片染色见图 1。

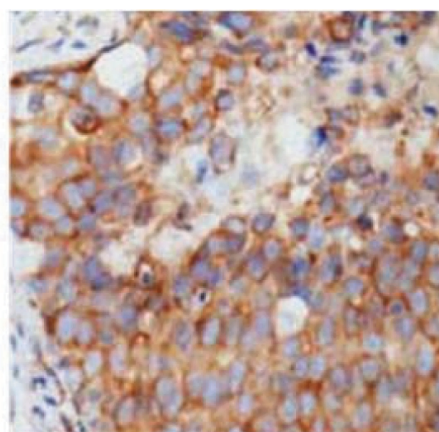
表 1 PTEN 缺失在子宫内膜癌患者不同临床病理特征中表达的比较

Table 1 Comparison of loss of PTEN in different clinical and pathological characteristics of endometrial

Clinical feature	PTEN loss		X^2	P
	Negative(n=24)	Positive(n=26)		
FIGO Staging				
I stage	5(20.83)	6(23.07)	1.57	> 0.05
II stage	7(29.17)	6(23.07)		
III stage	7(29.17)	5(19.23)		
IV stage	5(20.83)	9(34.62)		
Cell differentiation				
G1	10(29.17)	3(11.54)	5.89	< 0.05
G2	6(25.00)	10(38.46)		
G3	8(33.33)	13(50.00)		
Myometrial invasion				
$\leq 1/2$	16(66.67)	7(26.92)	7.94	< 0.05
$> 1/2$	8(33.33)	19(73.08)		



Tumor tissue



Normal endometrial tissue

图 1 PTEN 在正常子宫内膜组织和子宫内膜癌组织中的表达

Fig.1 the protein expression of PTEN in normal endometrial carcinoma

2.2 P53 在子宫内膜癌患者不同临床病理特征中表达的比较

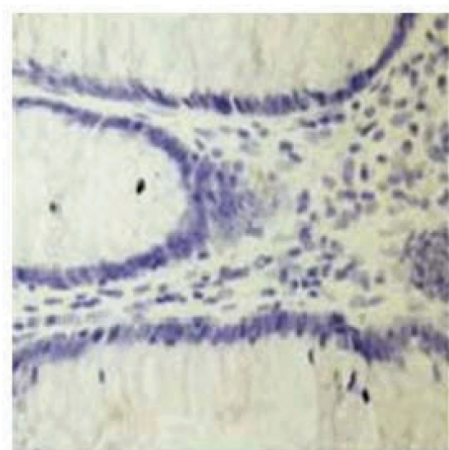
P3 基因主要定位于细胞浆, 以细胞浆内出现黄色或棕黄色染色定为阳性, 经过观察 P53 阳性 18 例, 缺失率 36.00%, P3 阳性患者 G2 和 G3 的比例明显高于 P3 阴性的患者, 差异有明

显的统计学意义 ($P < 0.05$), P3 阳性患者患者肌层浸润深度 $> 1/2$ 比例为 72.22 明显高于 P3 阴性的患者 (34.38%), 差异有明显的统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2, 切片染色见图 2。

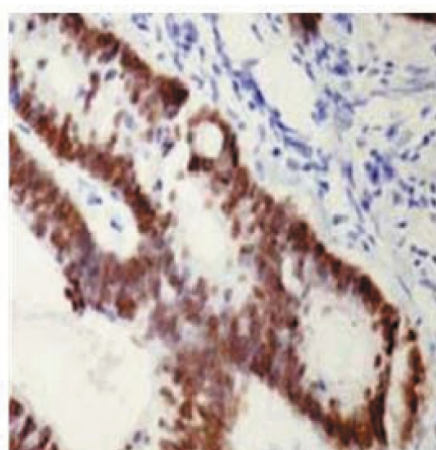
表 2 P53 在子宫内膜癌患者不同临床病理特征中表达的比较

Table 2 Comparison of P53 expression in different clinical and pathological characteristics of endometrial carcinoma in patients with endometrial carcinoma

Clinical feature	P53		X ²	P
	Negative(n=32)	Positive(n=18)		
FIGO Staging				
I stage	11(34.38)	5(27.78)	2.82	> 0.05
II stage	7(21.88)	3(16.67)		
III stage	9(28.13)	9(50.00)		
IV stage	5(15.63)	1(5.55)		
Cell differentiation				
G1	13(40.63)	3(18.51)	5.21	< 0.05
G2	11(34.38)	5(27.78)		
G3	8(25.00)	10(55.56)		
Myometrial invasion				
≤1/2	21(65.63)	5(27.78)	6.61	< 0.05
>1/2	11(34.38)	13(72.22)		



Normal endometrial tissue



Tumor tissue

图 2 P53 在正常子宫内膜组织和子宫内膜肿瘤组织中的表达

Fig.2 The protein expression of P53 in normal endometrial carcinoma

3 讨论

子宫内膜癌的发病机制目前尚不明确,多种致癌因素在不同阶段可作用于不同的基因,导致基因结构及表达水平的改变,从而导致子宫内膜癌,其中抑癌基因发生变异导致失活是重要的因素之一。

PTEN 又称 MMAC1 基因,定位于染色体 10q23,由 9 个外显子组成,编码 450 个氨基酸组成的蛋白质,具有双重磷酸酶活性,主要是通过脂质磷酸酶活性即 PIP3 脱磷酸,降低细胞内的 PIP3 水平,阻断 AK—蛋白激酶 B (PKB)途径,使细胞周期阻断在 G1 期或促使细胞凋亡,对细胞的生长起负调节作用。PTEN 蛋白定位于细胞浆中,经免疫组织化学法研究 PTEN 蛋白在子宫内膜癌中的表达,主要表现为 PTEN 蛋白表达完全缺失和减少。该基因通过抑制细胞有丝分裂、诱导细胞凋亡、参与

调节细胞的粘附、转移和分化等各个方面发挥抑癌作用^[2]。Brzezianska 等^[3]发现 PTEN 可抑制整合素介导的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)通路中的细胞外信号调节激酶 (ERK)活化。抑制了 MAPK 途径,即抑制 C-ras 依赖的细胞生长与转化。肿瘤中 PTEN 基因缺失导致其磷酸酶活性剧降,细胞恶性增殖能力增强。此外,PTEN 缺失导致其活性丧失,从而致使细胞游走性增加并抑制细胞凋亡^[4-7]。但子宫内膜癌细胞中 PTEN 基因的缺失的研究较少,本实验结果发现: PTEN 缺失与细胞分化程度和肌层浸润情况密切相关,这可能是因为抑癌基因 PTEN 的缺失使子宫内膜癌细胞的凋亡减弱、从而促进了子宫内膜癌的分化和浸润有关。这可能是因为子宫内膜中 PTEN 缺失会导致靶分子及其下游的信号级联反应收到影响,其中多种信号转导蛋白是癌基因或抑癌基因的产物。当 PTEN 结构或功能出现异常时,就不能有效地抑制其下游效应子,此

时无需外源性刺激也能促进子宫内膜肿瘤的发生^[18-20]。

P53 基因定位于人类染色体 17p13, 全长约 20 kb, 是最为活跃的抑癌基金, P53 是与人类肿瘤发生最为密切的基因之一, 是约 50% 左右肿瘤的代表性抑癌基因。野生型 P53 可以阻滞细胞周期、维持基因组稳定性、促进细胞凋亡、和抑制肿瘤血管生成等功能发挥抑制肿瘤的作用, 但是 P53 基因突变后, P53 基因由抑癌基因转变为癌基因, 从而发挥相反的作用, 导致恶性肿瘤的发生, 野生型 P53 半衰期短、细胞含量低, 免疫组化不能检测出来, 而突变型 P53 半衰期延长约 20 倍、目前采用免疫组化检测出的 P53 均为突变型^[9], 本研究显示 P53 基因突变型与子宫内膜癌 FIGO 分期, 细胞分化程度和肌层浸润情况和密切相关。这与 Mariani A 等^[7]子宫内膜癌患者组织中 P53 的表达, 发现 P53 是独立的预测淋巴结转移的因素的研究结果相近, 说明 P53 基因突变后可能导致子宫内膜癌的发生并与肿瘤的分化, 浸润有关。

综上所述, 本研究认为 PTEN 基因缺失和 P53 基因突变与子宫内膜癌的发生和发展密切相关, 两种基因检测可能成为判断子宫内膜癌恶性程度及预后的重要指标, 但是子宫内膜癌是一个多基因、多步骤的发展过程, 因此两种基因是单独导致子宫内膜癌的发生还是与其他基因共同导致子宫内膜癌的发生有待进一步研究。

参考文献 (References)

- [1] Kumar S, Mathur S, Subbaiah M, et al. Ovarian stromal tumor with minor sex cord elements with coexistent endometrial carcinoma [J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2013, 34(1):44-46
- [2] 丰有吉, 主编. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 286-292
Feng You-ji. Obstetrics and gynecology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 286-292
- [3] Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Prognostic impact and the relevance of PTEN copy number alterations in patients with advanced colorectal cancer (CRC) receiving bevacizumab[J]. Cancer Med, 2013, 2(3):277-285
- [4] Jin H, Sun Y, Wang S, et al. Matrine Activates PTEN to Induce Growth Inhibition and Apoptosis in V600EBRAF Harboring Melanoma Cells[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(8):16040-16057
- [5] Pfeifer M, Grau M, Lenze De. et al. PTEN loss defines a PI3K/AKT pathway-dependent germinal center subtype of diffuse large B-cell lymphoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(30):12420-12425
- [6] Kalli AC, Morgan G, Sansom MS. Interactions of the Auxilin-1 PTEN-like Domain with Model Membranes Result in Nanoclustering of Phosphatidyl Inositol Phosphates[J]. Biophys J, 2013, 105(1):137-145
- [7] Tantbirojn P, Triratanachai S, Trivijitsilp P, et al. Detection of PTEN immunoreactivity in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma[J]. J Med Assoc Thai, 2008, 91(8):1161-1165
- [8] Yangiuma Y, Yamashita T, Ishiya T, et al. Abnormal structure and expression of PTEN/MMAC1 gene in human uterine cancers [J]. MolCarcinog, 2000, 27(2):110-116
- [9] Hou J, Jiang Y, Tang W, et al. p53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: A meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(5):1397-1402
- [10] Inoue Y, hmura S, Natsume T, et al. Suppression of p53 activity through the cooperative action of Ski and histone deacetylase SIRT1[J]. J Biol Chem, 2011, 286(8):6311-6320
- [11] Elhafey AS, Papadimitriou JC, El-Hakim MS, et al. Computerized image analysis of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in benign, hyperplastic, and malignant endometrium [J]. Arch Pathol Lab Med, 2001, 125(7):872-879
- [12] Brzezianska E, Pastuszek-lewandowska D. A minireview; the role of MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways in thyroid follicular cell-derived neoplasm[J]. Front Biosci, 2011, 12(3):422-439
- [13] Hou J, Jiang Y, Tang W, et al. p53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: A meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(5):1397-1402
- [14] 鲁金乐, 赵雪松, 何国庆, 等. 抑癌基因 PTEN 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(21): 4075-4078
Lu Jin-le, Zhao Xue-song, He Guo-qing, et al. The Expression and Clinical Significance of Tumor-suppressor Genes PTEN in Thyroid Papillary Carcinoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(21):4075-4078
- [15] Wen Y, Li W, Choudhury GR, ET. et al. Astroglial PTEN Loss Disrupts Neuronal Lamination by Dysregulating Radial Glia-guided Neuronal Migration[J]. Aging Dis, 2013, 4(3):113-126
- [16] Cuzick J, Yang ZH, Fisher G, et al. Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localised prostate cancer [J]. Br J Cancer, 2013, 108(12):2582-2589
- [17] Huang W, Liu K. P53 Family Proteins Provide New Insights into Lung Carcinogenesis and Clinical Treatment [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2013, 16(8):422-426
- [18] Atzori A, Baker AE, Chiu M, ET. AL. Effect of Sequence and Stereochemistry Reversal on p53 Peptide Mimicry[J]. PLoS One, 2013, 8(7): 68723
- [19] Grelewski PG, Bar JK. The Role of p53 Protein and MMP-2 Tumor/Stromal Cells Expression on Progressive Growth of Ovarian Neoplasms[J]. cancer Invest, 2013, 31(7):472-479
- [20] Mariani A, Sebo TJ, Katzmar JA, et al. Endometrial cancer; can nodal status be predicted with curettage? [J]. Gynecol Oncol, 2005, 96(3):594