文章编号:1000-5404(2005)23-2391-02

综述

子宫内膜样腺癌的分子改变

Molecular alterations in endometrioid carcinoma of the endometrium

雷 玲 综述,李 力 审校 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科,重庆 400042)

子宫内膜癌的发病率居我国妇女生殖道恶性肿瘤的第三位,是威胁我国妇女健康的重要疾病。近年来,现代分子生物学的兴起和发展,为我们认识子宫内膜癌提供了新的视野,使我们能从更深层次的分子水平来了解其发生发展。一系列研究表明,子宫内膜癌(endometrial carcinoma,EC)的发生发展与一些分子改变密切相关,且子宫内膜样腺癌(endometrioid carcinomas of the endometrium,EEC)与非子宫膜样腺癌(nonendometrioid carcinomas,NEEC)在分子改变方面有不同特征。EEC占所有子宫内膜癌90%左右,较易获得充足病例进行研究,本研究将对EEC中研究较多的分子改变,包括微卫星不稳定性(microsatellite instability,MI)、PTEN、k-ras、β-catenin等基因改变分别叙述。

1 微卫星不稳定性

微卫星DNA即基因组中的短串联重复序列,真核细胞中最常见的二核苷酸串联重复序列是$(CA)_n$重复,人类基因组中有50 000~100 000个$(CA)_n$重复。通常情况下,重复序列中的突变会被错配修复系统修复,错配修复系统由一些蛋白组成,包括hMSH-2、hMLH-1、MSH6、hPMS1或hPMS2,这些蛋白失活将影响错配修复功能,使DNA复制过程中错配几率增高,从而出现MI。

错配修复系统蛋白失活的机制主要是启动子超甲基化和突变。最近一项研究表明,在高MI肿瘤中,与hMLH-1甲基化有关的,占70%[1];与hMLH-1甲基化无关的,占30%。后者中,15%有MSH2突变,60%有MSH6突变。

MI对细胞内分子事件有重要影响。与MI相关的错配修复功能缺失会导致大量编码和非编码DNA序列突变,微卫星DNA序列对错配修复功能缺失尤为敏感,但它们绝大多数位于非编码区,因此其微小突变并不会导致异常蛋白的产生。然而,一些小的短串联重复序列,如单碱基重复序列偶尔恰好位于重要基因的编码序列中,它们就可能成为EC进展的潜在因素,转移生长因子受体Ⅱ(TGF-RⅡ)、BAX、胰岛素样生长因子Ⅱ受体(IGF-ⅡR)等基因均可能发生这种现象,这些基因控制着信号传导、凋亡、错配修复等重要过程,它们的编码区都含有单碱基重复序列,这些序列突变将可能导致基因开放读码框架改变,进而产生功能异常的蛋白。

MI最先发现于遗传性非息肉病性结肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer,HNPCC),EC是HNPCC患者中第2常见肿瘤,HNPCC并发EC患者中,75%可检测到MI,散发性EC中这一数值为25%~30%。HNPCC家族存在hMLH-1或hMSH-2种系遗传突变,但只有在其子宫内膜细胞对侧hMLH-1或hMSH-2等位基因也发生缺失或突变时,hMLH-1或hMSH-2错配修复功能缺陷才导致MI,进而导致EC发生。散发性EC中,MI更常见于ECC。

Catasus等[2]发现,编码区单碱基重复序列继发突变在肿瘤中的分布并不均匀,在同一肿瘤中的某些区域存在这种突变,而在另一些区域则没有,提示单碱基重复序列继发突变参与了肿瘤进展过程。他们比较了EC原发灶与淋巴结转移灶的编码区单碱基重复序列突变情况,发现2例在原发灶中有BAX突变的,其转移淋巴结中并无BAX突变,提示肿瘤扩散转移并非由原发灶肿瘤中有BAX突变的亚克隆所致。在3例转移淋巴结可检测到IGF-ⅡR框移突变,而在其原发灶中,只有1例被检测到,IGF-ⅡR框移突变普遍出现在转移灶,提示其与EC进展有关。

2 PTEN基因

是位于10号染色体q23.3的一种肿瘤抑制基因,编码由403个氨基酸残基组成的磷酸酶,对磷酸肌醇3-激酶/AKT通路有负调节作用,能抑制细胞生长增殖。散发性EC中体细胞性PTEN突变很常见,但几乎只出现在EEC中,37%~61%的EEC有PTEN突变。在遗传性非息肉病性结肠直肠癌(HNPCC)综合征(确定的EC遗传危险因素)中,PTEN种系突变出现频率很高[3],说明PTEN突变也参与HNPCC背景下的EC发生,而在另一种也可伴发EC的遗传疾病——Cowden综合征中,似乎PTEN种系突变与EC发生关系不大[4]。子宫内膜增生和非典型增生中可检测到PTEN突变,而且,相同的PTEN突变可出现在与MI-EEC并存的子宫内膜增生组织,提示PTEN突变是EEC发展的早期事件[5]。

MI与PTEN突变有一定关系,60%~86%的MI-EEC有PTEN突变,而其他种类MI阳性肿瘤,仅24%~35%有PTEN突变,提示在MI-EC中,MI可能是PTEN突变的部分原因。

Bussaglia等[5]研究发现10例MI-EC中的4例有PTEN基因突变,突变位于单碱基重复序列(A)5和(A)6,他们认为这些PTEN(A)5和(A)6突变可能是错配修复系统功能缺陷导致微卫星不稳定而引起的继发改变。Salvesen等[6]的研究也发现,PTEN突变和MI、低hMLH-1表达和hMLH-1甲基化有显著关联性,并更多出现在低龄患者,肿瘤分化水平及预后较好。最近,不少研究者认为,检测PTEN在组织中的表达情况,可作为临床诊断子宫内膜癌和对其进行分级的辅助参考指标[7]。另外,除了PTEN突变和10q23.3PTEN基因座LOH,仍然可有PTEN表达缺乏,PTEN启动子异常甲基化可能是这种现象的原因[8]。

作者简介:雷 玲(1976-),女,重庆市人,硕士,医师,主要从事子宫内膜癌发病机制方面的研究。电话:(023)68757649,E-mail:leiling6663@sina.com

收稿日期:2005-03-21;修回日期:2005-10-27

3 k-ras 基因

Lagarda 等[9]的研究中，k-ras 基因突变率为 18.9%，10%～30% 的 EC 有 k-ras 基因突变，均出现于 EEC。MI 阳性的肿瘤 k-ras 基因突变频率（42.8%）高于 MI 阴性的肿瘤（11.3%），与甲基化相关的 GC-AT 转换更多出现于 MI 阳性的 EC，而颠换现象则在 MI 阴性的 EC 中多见一些。在 22 例增生子宫内膜组织中，仅 1 例有 k-ras 突变，该例为 EC 伴子宫内膜非典型增生，两种损伤组织中均有 hMLH-1 启动子超甲基化、MI 和相同的 PTEN 突变，但 k-ras 突变不同；其余 21 例中，6 例有 hMLH-1 启动子超甲基化，1 例既有 hMLH-1 启动子超甲基化，又有 MI，这些现象提示 k-ras 基因突变和 MI 密切相关，它们可能同时出现在克隆增殖前期或克隆增殖时。

k-ras 基因突变对子宫内膜癌的诊断价值说法不一，多数报道认为 k-ras 基因突变与 EC 的临床病理表现无关，在认为其与临床病理因素有关的报道中，亦无一致认识，有人认为 k-ras 基因突变与不利的临床病理因素有关，有人则观点相反。最近，Alexander-Sefre 等[10]发现 k-ras 基因突变对判断 EC 子宫肌层浸润深度有所帮助。

4 β-catenin 基因

β-catenin 基因（CTNNB1）位于 3p21，β-catenin 是钙粘蛋白（cadherin）介导的细胞间粘附系统的组成部分，也是 Wnt 信号通路下游的一种转录因子，对细胞分化和维持正常组织结构甚为重要。正常上皮细胞胞浆中，由 β-catenin、APC、axin 和 GSK-3β 组成的复合体可将 β-catenin 磷酸化（磷酸化位点是 β-catenin 基因 3 号外显子编码的丝氨酸-苏氨酸残基），进而通过泛蛋白酶体途径降解，该复合体各组成部分的突变均可能使其下调 β-catenin 的功能受损，导致胞浆 β-catenin 积聚，同时向核内转移，通过 LEF/Tcf 途径激活一些基因，包括 c-myc 和 cyclin D1，已知在结肠腺癌细胞中，这些基因的激活将导致细胞增殖失控。

13%～44% 的 EC 有 β-catenin 基因突变，几乎只出现于 EEC，且在肿瘤组织中分布均匀，提示它在肿瘤发生早期有一定作用。β-catenin 基因突变与 EC 分化程度高低的关系目前有不同意见，Scholten 等[11]的研究发现有 β-catenin 核内积聚者分化更好，而 Schlosshauer 等[12]则发现 50% 的低分化 EC 中可检出 β-catenin 突变。

β-catenin 基因突变主要发生在 3 号外显子，突变增加了 β-catenin 蛋白的稳定性，使其不能被降解，而在胞内积聚，与 DNA 结合蛋白形成复合体，引发信号转导和转录激活。有人发现 PTEN 突变可通过 Wnt 通路导致 β-catenin 核内积聚，从而在前列腺癌发生过程中起一定作用，然而在子宫内膜癌，PTEN 突变与 β-catenin 积聚似乎并无关系[13]。另外，β-catenin 还可能调节基质金属蛋白酶-7 的表达，为原发肿瘤生长和扩散创造必要的微环境。

此外，作为 EEC 发生标志的一些分子改变，也有可能对 EEC 早期诊断有所帮助。Orobo 等[14]就发现，18 例患者子宫内膜增生组织（部分伴已有 EC，其余在随访中发生 EC），PTEN 和 hMLH-1 表达缺失者占 55%，而另外 50 例未发生 EC 的增生组织（随访 10～20 年），PTEN 和 hMLH-1 阳性表达率分别达 92% 和 98%。因此，检测增生子宫内膜组织 PTEN 和 hMLH-1 的表达情况，可能为 EC 预测提供依据。其它不少研究者也探讨了 MI 状态、k-ras 突变与 EC 恶性程度、预后等之间的关系，但目前尚多无一致结论，需要进一步实验研究。

关键词：子宫内膜癌；分子改变
中图法分类号：R737.33　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] Goodfellow P J, Buttin B M, Herzog T J, *et al*. Prevalence of defective DNA mismatch repair and MSH6 mutation in an unselected series of endometrial cancers[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(10): 5908－5913.

[2] Catasus L, Matias Guiu X, Machin P, *et al*. Frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in endometrial carcinoma with microsatellite instability[J]. Cancer, 2000, 88(10): 2290－2297.

[3] Zhou X P, Kuismanen S, Nystrom Lahti M, *et al*. Distinct PTEN mutational spectra in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome-related endometrial carcinomas compared to sporadic microsatellite unstable tumors[J]. Hum Mol Genet, 2002,11(4): 445－450.

[4] Black D, Bogomolniy F, Robson M E, *et al*. Evaluation of germline PTEN mutations in endometrial cancer patients[J]. Gynecol Oncol, 2005, 96(1): 21－24.

[5] Bussaglia E, del Rio E, Matias Guiu X, *et al*. PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases[J]. Hum Pathol, 2000, 31(3): 312－317.

[6] Salvesen H B, Stefansson I, Kretzschmar E I, *et al*. Significance of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population-based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expression[J]. Int J Oncol, 2004, 25(6): 1615－1623.

[7] Inaba F, Kawamata H, Teramoto T, *et al*. PTEN and p53 abnormalities are indicative and predictive factors for endometrial carcinoma[J]. Oncol Rep, 2005, 13(1): 17－24.

[8] Salvesen H B, MacDonald N, Ryan A, *et al*. PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma[J]. Int J Cancer, 2001, 91(1): 22－26.

[9] Lagarda H, Catasus L, Arguelles R, *et al*. k-ras mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability[J]. J Pathol, 2001,193(2): 193－199.

[10] Alexander Sefre F, Salvesen H B, Ryan A, *et al*. Molecular assessment of depth of myometrial invasion in stage I endometrial cancer: a model based on k-ras mutation analysis[J]. Gynecol Oncol, 2003, 91(1): 218－225.

[11] Scholten A N, Creutzberg C L, van den Broek L J, *et al*. Nuclear beta-catenin is a molecular feature of type I endometrial carcinoma[J]. J Pathol, 2003, 201(3): 460－465.

[12] Schlosshauer P W, Ellenson L H, Soslow R A. Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype[J]. Mod Pathol, 2002, 15(10): 1032－1037.

[13] Wappenschmidt B, Wardelmann E, Gehrig A, *et al*. PTEN mutations do not cause nuclear beta-catenin accumulation in endometrial carcinomas[J]. Hum Pathol, 2004, 35(10): 1260－1265.

[14] Orbo A, Nilsen M N, Arnes M S, *et al*. Loss of expression of MLH1, MSH2, MSH6, and PTEN related to endometrial cancer in 68 patients with endometrial hyperplasia[J]. Int J Gynecol Pathol, 2003, 22(2): 141－148.

（编辑　张大春）