维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)02-0186-03

PTEN 在子宫内膜样腺癌中的表达及其临床意义

周 勤,刘睿倩

(重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016)

【摘 要】目的:了解不同病理指标下抑癌基因 PTEN(Phoshatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)在子宫内膜样腺癌中的表达,探讨其与子宫内膜样腺癌的关系及其临床意义。方法:运用免疫组织化学方法测定 PTEN 在 40 例子宫内膜样腺癌、10 例非典型增生子宫内膜和 10 例正常子宫内膜中的表达。结果:子宫内膜样腺癌标本中 PTEN 阳性染色率为 55.00%,正常子宫内膜标本中 PTEN 阳性染色率为 100.00%。但子宫内膜样腺癌中 PTEN 的表达与临床分期、肌层侵润深度、组织学分级及有无淋巴结转移等无明显相关性。结论:PTEN 在子宫内膜样腺癌中有明显丢失现象,其在子宫内膜样腺癌早期发病中有着重要作用。

【关键词】PTEN;子宫内膜样腺癌;免疫组织化学

【中国图书分类法分类号】R737.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-06-28

Expression of PTEN in endometrial carcinoma and its clinical significance

ZHOU Qin, et al

(*Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliaited Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objectives*: To study the expression of PTEN in endometrial carcinoma under different pathological factors and to discuss its relationshipwith the occurrence of endometrial carcinoma and the clinical significance. *Methods*: The expressions of PTEN in 40 cases of endometrial carcinoma, 10 cases of atypical hyperplasia and 10 cases of normal endometria were examined by immunohistochemical method. *Result*: The positive staining rate of PTEN in endometrial carcinoma was 55.00%, and that in normal endometria was 100.00%. There was no obvious correlation between the expression of PTEN in endometrial carcinoma and different pathological factors such as clinical staging, depth of myometrial invasion and lymph node metastasis. *Conclusion*: The expression lack of PTEN exists in endometrial carcinoma, and PTEN has an important role in the occurrence of endometrial carcinoma.

【Key words】 PTEN; Endometrial carcinoma; Immunohistochemical method

子宫内膜癌是妇科常见恶性肿瘤,其发病原因至今还不甚明了。近年来随着肿瘤研究的不断深入,人们发现癌基因的激活和抑癌基因的失活是肿瘤发生的生物分子学基础。PTEN 是于 1997 年发现并命名的一种新的抑癌基因,因其独特的作用途径在肿瘤研究中倍受重视。本文采用免疫组织化学方法研究了 PTEN 在子宫内膜样腺癌中的表达,并初步探讨其临床意义。

1 材料和方法

1.1 一般资料

从重庆医科大学基础医学院病理学教研室 2001~2006 年存档蜡块中,随机抽取宫内膜腺癌 40 例、非典型增生子宫内膜 10 例及正常子宫内膜 10 例。病理组织切片由重庆医科大学病理科医生复核。标本临床资料由重庆医科大学附属第一医院病案室提供。(1)宫内膜腺癌病例:患者平均年龄 52.3 岁,按照 FIGO(1989 年)临床分期,Ⅰ期 30 例,Ⅱ期 8 例,Ⅲ期 2 例。病理分级 $G_1$28 例,$G_2$10 例,$G_3$2 例。均为入院后首治为手术治疗。(2)非典型增生子宫内膜病例:患者平均年龄 36.8 岁。(3)正常子宫内膜病例:患者平均年龄 43.8 岁。

1.2 试剂及实验方法

1.2.1 试剂 兔抗人 PTEN 多克隆抗体原液、免疫组织化学染色试剂盒 SP-9001、浓缩型 DAB 试剂盒(购买于北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2.2 实验方法 按照 SP-9001 试剂盒要求进行操作,检测标本中 PTEN 基因蛋白产物的表达。

1.3 系统对照

(1)阳性对照:用已知的 PTEN 阳性的乳腺癌组织切片

作者介绍:周 勤(1967-),女,副教授,硕士,研究方向:妇科肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

作对照片。(2)空白对照:用 PBS 代替一抗作对照片。(3)阴性对照:用正常山羊血清工作液代替一抗作对照片。

1.4 结果判定

PTEN 蛋白阳性染色定位于细胞浆,呈棕黄色。在高倍镜下随机选取 10 个视野,计数 1 000 个细胞,对阳性细胞所占的百分比 (0%为无,<15%为 +,15%~50%为 ++,>50%为 +++)及染色强度(淡黄色为弱染色,棕黄色为中染色,棕褐色为强染色)进行评分。以所有强染色,或中染色加阳性细胞数>50%者为阳性标准[1]。采用双盲法读片。

1.5 统计方法

采用 SPSS11.5 统计软件进行统计学分析。χ^2 检验计算 P 值。

2 结 果

2.1 不同子宫内膜组织中 PTEN 蛋白的表达

10 例正常子宫内膜标本中阳性染色率为 100.00%;10 例非典型增生子宫内膜标本中阳性染色者有 8 例;40 例子宫内膜样腺癌标本中阳性染色者有 22 例(见图 1)。不同子宫内膜组织中 PTEN 表达的比较见表 1。

结果提示不同子宫内膜组织中 PTEN 蛋白的表达具有显著性差异。

2.2 不同病理指标下子宫内膜样腺癌中 PTEN 蛋白的表达

将 40 例子宫内膜样腺癌标本按照临床分期、肌层侵润深度、组织学分级及有无淋巴结转移等病理指标进行比较,见表 2。



图 1 子宫内膜样腺癌中 PTEN 的阳性表达(HE×200)

结果提示 PTEN 与临床分期、肌层侵润深度、组织学分级及有无淋巴结转移等无明显相关性。

3 讨 论

PTEN 基因是 1997 年在原发性乳腺癌患者组织中分离获得的一种新的抑癌基因,定位于 10q23.3 染色体上;含有 9 个外显子,编码 1 个含有 403 个氨基酸的蛋白质,该蛋白质具有蛋白质酪氨酸磷酸酶和双重特异性磷酸酶的活性[2]。PTEN 主要是通过去除 3,4,5- 三磷酸磷脂酰肌醇(Phosphatidylinosita1-3,4,5-trisphosphate,PIP3)3'位上的

表 1 不同子宫内膜组织中 PTEN 的表达

标本类别	例数	PTEN 染色阳性	PTEN 染色阴性	染色阳性率(%)	χ^2	P 值
正常	10	10	0	100		
非典型增生	10	8	2	80		
子宫内膜样腺癌	40	22	18	55	8.250	0.016

表 2 不同病理指标下子宫内膜样腺癌中 PTEN 蛋白的表达

临床病理指标		例数	PTEN 染色阳性	PTEN 染色阴性	染色阳性率	P 值
临床分期	Ⅰ	30	16	14	53.33%	
	Ⅱ~Ⅲ	10	6	4	60.00%	0.714
组织学分级	G_1	12	7	5	58.33%	
	G_2	26	14	12	53.85%	
	G_3	2	1	1	50.00%	0.987
肌层侵润	<1/2	32	18	14	56.25%	
	≥1/2	8	4	4	50.00%	0.751
淋巴结转移	有	4	4	0	100.00%	
	无	10	6	4	60.00%	0.134

维普资讯 http://www.cqvip.com

磷酸基达到抑制肿瘤的作用[3]。当 PTEN 突变和丢失后，其编码的蛋白质失去其生物学活性，从而导致肿瘤发生。已知多种原发性肿瘤，如乳腺癌、卵巢癌、胶质母细胞瘤、膀胱癌、前列腺癌等都与 PTEN 的突变和丢失有关[4-7]。据国外报道，PTEN 基因在子宫内膜组织中广泛存在，子宫内膜癌中 PTEN 基因存在突变和丢失，突变发生率达33%~55%。

近年来国内对子宫内膜癌中 PTEN 表达的研究也开始增多，国内学者均认为 PTEN 在子宫内膜癌早期发病中起着重要的作用，子宫内膜癌中 PTEN 染色阳性率 40%~65.5%[8-11]。本研究用病理免疫组织化学方法发现 PTEN 在正常子宫内膜组织中的表达率为 100%，而在非典型增生子宫内膜中表达率为 80%，在子宫内膜样腺癌中表达率最低，为 55%，提示随着子宫内膜向子宫内膜样腺癌转变过程 PTEN 的表达呈下降趋势，并且这种趋势具有统计学意义(P 值=0.016，<0.05)，故而支持了 PTEN 抑癌基因的突变和丢失与子宫内膜癌变有关，与国内外研究结果一致。

在肯定了 PTEN 在子宫内膜癌早期发病的重要作用后，针对子宫内膜癌不同病理指标下 PTEN 蛋白表达的研究也在开展，但是意见不一。高源等研究了北京市 20 例子宫内膜癌标本（含非子宫内膜腺癌标本），认为 PTEN 表达与临床分期、肌层侵润有关，而与淋巴转移无关[8]。张清华等研究了山东 40 例子宫内膜样腺癌后认为 PTEN 表达与淋巴转移和组织学分级有关，而与临床分期无关[9]。王月玲等研究了西安 36 例子宫内膜样腺癌，认为 PTEN 与组织学分级和肌层侵润有关，而与临床分期和淋巴结转移无关[10]。王桂芳等统计了 2001 年 4 月到2004 年 2 月国内相关文献，将得到的共 383 例子宫内膜癌病例行 Meta 分析，结果显示肌层侵润与 PTEN 丢失有关，但是 PTEN 与临床分期、组织学分级、淋巴转移均无明显相关性。本研究随机选择了 40 例子宫内膜样腺癌标本，结果提示 PTEN 与临床分期、肌层侵润深度、组织学分级及有无淋巴结转移等均无明显相关性(P>0.05)，考虑可能与以下因素有关：(1)这可能与样本量偏少有关，尚需进一步扩大样本量以研究 PTEN 的表达与子宫内膜癌发生、发展的关系；(2)由于特殊类型标本例数少，本研究并未将特殊类型子宫内膜癌包括在内，因此可能产生研究结果的差异；(3)PTEN 的突变和丢失可能仅仅与子宫内膜样腺癌早期发生有关，而与子宫内膜样腺癌的发展过程及其转移没有明显关系，故在其他病理指标下无显著性差异。

PTEN 作为一种新的抑癌基因，在正常子宫内膜中的表达率为 100%，同时在子宫内膜样腺癌中有明显丢失现象，其在子宫内膜样腺癌早期发病中有着重要作用，有可能成为预测子宫内膜样腺癌发生的新的临床指标。但是在本研究中子宫内膜样腺癌在不同病理指标下 PTEN 的表达并无显著差异，仍有待于进一步研究。

参 考 文 献

[1] Peter L,Depowski MD,Seth I,et al. Loss of expression of the PTEN gene protein product is Associated with poor outcome in Breast Cancer[J]. Modern Pathology,2001;14(7):672-676.

[2] Steck PA,Pershouse MA,Jasser SA,et al. Identification of a candidate tumor suppressor gene,MMAC1,at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers[J]. Nature Genetics,1997;15(4):356-363.

[3] Stambolic V,Suzuki A,de la Pompa JL,et al. Negative regulation of PKB/Akt- dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN[J]. Cell,1998;95:29-39.

[4] Li J,Yen C,Liaw D,et al. PTEN,a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain,breast and prostate cancer [J]. Science,1997;275:1943-1947.

[5] Menamin ME,Soung P,Perava S,et al. Loss of PTEN expression paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason Score and advanced stage[J]. Cancer Res,1999;59:4291-4296.

[6] Cairns P,Evron E,Okami K,et al. Point mutation and homozygous deletion of PTEN in primary bladder cancer[J]. Oncogene,1998;16:3215-3218.

[7] Obata K,Sarah J,Morland SJ,et al. Frequent PTEN/MMAC1 Mutations in Endometrial but not serous or mucrous Epithelial ovarian Tumors[J]. Cancer Res,1998;58(10):2095-2097.

[8] 高 源，丁 耀. PTEN、p53 在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 现代医药卫生，2006;22(7):961-962.

[9] 张清华，李少林，彭志平，等. PTEN 与 MMP-9 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤，2006;26(5):476-479.

[10] 王月玲，王 恒，代维栋，等.子宫内膜癌组织中 PTEN 基因突变、PTEN 蛋白及雌激素受体亚型的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学，2006;14(9):1122-1125.

[11] 王桂芳，赵 丹. PTEN 蛋白表达与中国妇女子宫内膜癌关系的 Meta 分析[J]. 中国生育健康杂志，2006;17(1):26-29.

（责任编辑：谭乐勤）