维普资讯 http://www.cqvip.com

第24卷 第1期 重庆医科大学学报 Vol.24 No.1
1999 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1999

子宫内膜腺癌Bcl－2蛋白表达与ER状态的关系及临床意义探讨

基础医学院病理学教研室 赵 涌* 刘 斌 李圆圆

提 要 应用免疫组织化学方法，对36例子宫内膜腺癌组织中Bcl－2蛋白和雌激素受体(ER)进行了探测，结果显示Bcl－2与ER的阳性表达率分别为66.7%(24/36)和80.6%(29/36)。Bcl－2的阳性表达主要出现在瘤细胞浆内，ER阳性物主要定位于瘤细胞核内。Bcl－2与ER两者在子宫内膜腺癌中的表达存在显著的正相关关系，提示Bcl－2的表达可能受雌激素所调节。结果还提示Bcl－2和ER的表达与子宫内膜腺癌的病理分级密切相关，而与其临床分期无明显关系。

关键词 子宫内膜腺癌；Bcl－2；ER
中图分类号 R737.33

有关Bcl－2基因蛋白在阻止细胞凋亡，延长正常细胞及肿瘤细胞生存期方面的作用得到很大重视。近来，Bcl－2表达的激素依赖性问题已成为肿瘤(尤其是激素依赖性肿瘤)临床病理研究的课题之一。我们对36例子宫内膜腺癌组织中Bcl－2蛋白、ER进行了免疫组化检测，以探讨两者在子宫内膜腺癌中的相关关系及其临床病理意义。

1 材料与方法

收集我室经手术切除，福尔马林固定，石蜡包埋的子宫内膜腺癌组织36例，宫内膜良性增生病变20例(一般增生、腺囊型增生、腺瘤型增生、不典型增生各5例)，切成5μm厚切片，脱蜡水化后置于3%枸橼酸液中经微波处理10min，分别滴加Bcl－2蛋白单克隆抗体(1:60，专用于石蜡切片)和单克隆ER抗体(1:50)，30min后4℃过夜，加二抗及LSAB复合物，DAB显色。各步之间用PBS液洗片，以PBS液替代一抗作阴性对照。抗血清及LSAB复合物均为Dako公司产品。结果评价：瘤细胞核或胞浆有棕黄色颗粒着色为阳性细胞，阳性细胞数占肿瘤细胞总数10%以上时记为阳性病例。统计学处理采用χ^2检验。

2 结果

36例子宫内膜腺癌中Bcl－2蛋白阳性表达24例(66.7%)，ER阳性表达29例(80.6%)。Bcl－2蛋白阳性物主要出现于瘤细胞胞浆内(图1)。ER阳性物主要出现在胞核内(图2)，部分胞浆亦可见阳性反应物。本组36例中Bcl－2蛋白与ER同时阳性表达者为22例，同时阴性表达为5例，共占总病例数的75.0%(27/36)，经相关性检验，Bcl－2蛋白与ER两者在子宫内膜腺癌中的表达显著相关($P<0.01$)，呈正相关关系(相关系数$\gamma=0.41$)。宫内膜良性增生病变中，Bcl－2、ER阳性表达情况见表1。经统计学检验，Bcl－2蛋白与ER两者在子宫内膜良性增生性病变中的表达显著相关($P<0.01$)。Bcl－2、ER在子宫内膜增生病变中阳性率与子宫内膜癌阳性率相比较，差异无显著性($P>0.05$)。Bcl－2蛋白和ER阳性表达与子宫内膜腺癌病理组织学分级、临床分期的关系见表1、表2。经检验，Bcl－2、ER阳性表达在子宫内膜腺癌Ⅰ级(高分化)与Ⅱ－Ⅲ级(中、低分化癌)之间的

* 男，1956－07出生，副教授

维普资讯 http://www.cqvip.com

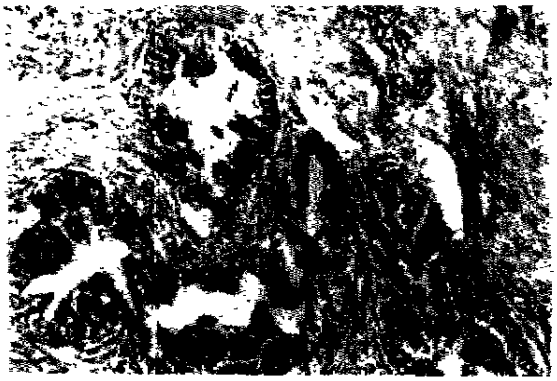


图1 子宫内膜腺癌Bcl－2蛋白表达细胞浆内阳性 LSAB法 ×100

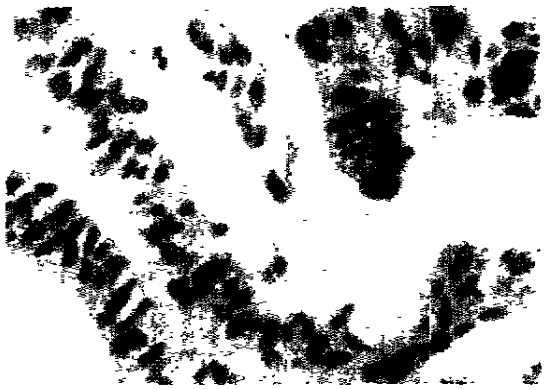


图2 子宫内膜腺癌ER表达细胞核阳性 LSAB法 ×200

表1 子宫内膜良性增生性病变及内膜癌Bcl－2、ER表达

病变		n	Bcl－2阳性例数(%)	ER阳性例数(%)
增生病变	一般增生期	5	5(100)	5(100)
	腺囊型平生	5	5(100)	5(100)
	腺瘤型增生	5	4(80)	5(100)
	不典型增生	5	3(60)	5(100)
腺癌	Ⅰ级	21	18(85.7)	20(95.2)
	Ⅱ级	8	4(50.0)	6(75.0)
	Ⅲ级	7	2(28.6)	3(42.9)

表2 子宫内膜腺癌临床分期与Bcl－2、ER阳性表达的关系

临床分期	例数	Bcl－2阳性例数(%)	ER阳性例数(%)
Ⅰ	28	17(60.7)	23(82.1)
Ⅱ	3	3(100)	2(66.7)
Ⅲ	2	2(100)	2(100)
Ⅳ	3	2(66.7)	2(66.7)
合 计	36	24(66.7)	29(80.6)

差异分别具有高度显著性、显著性($P<0.01$，$P<0.05$)。Bcl－2蛋白、ER阳性表达率在子宫内膜腺癌临床Ⅰ～Ⅱ期(早期)与Ⅲ～Ⅳ级(中晚期)之间比较前者较低，但差异均无显著性($P>0.05$)。

3 讨论

Bcl－2基因是t(14，18)染色体易位断点处发现的一种癌基因。Bcl－2蛋白位于线粒体内膜，有时可见于核内膜和内质网，分子量25000。研究表明Bcl－2蛋白具有阻断细胞程序性死亡的作用，从而延长细胞生存期，因而被认为在肿瘤生长过程中起着重要作用[1]。近年来有作者报告Bcl－2在正常子宫内膜的增生期到分泌早期有阳性表达，这与ER的表达和雌激素的分泌周期相吻合。因此认为Bcl－2表达可能受卵巢激素的调节，尤其是雌激素调节[2]。Gompel等[3]认为Bcl－2表达的激素依赖性调节可能在激素依赖性肿瘤的发生中起重要作用。由于Bcl－2.mRNA在3′末端有一段未编码的区域，这种结构提示可能有潜在的调节mRNA稳定性的机制，尤其是通过激素进行调节。雌激素对Bcl－2表达主要是上调，使其表达增强。本组病例中Bcl－2蛋白和ER表达阳性率均较高，分别达66.7%和80.6%，提示这两者的表达与子宫内膜腺癌密切相关，而Bcl－2蛋白表达与ER状态的显著相关($P<0.01$)，进一步提示了在子宫内膜腺癌中Bcl－2表达可能存在雌激素的调节。我们赞同Gomple等的观点，认为激素依赖性肿瘤，如子宫内膜腺癌的Bcl－2癌基因蛋白表达的激素依赖性调节对肿瘤的发生及生长过程起重要作用。良性宫内膜增生病变的Bcl－2与ER表达的一致性提示宫内膜增生过程也可能是在激素作用下通过Bcl－2蛋白的抗凋落作用而实现。本组结果显示、子宫内膜良性增生性病变Bcl－2、ER阳性率与宫内膜癌相比较差异无显著性($P>0.05$)，表明

维普资讯 http://www.cqvip.com

Bcl－2不能作为两者鉴别指标。

Doglioni等对212例乳腺癌的研究表明，癌组织中Bcl－2蛋白以及ER的表达与肿瘤病理组织学分级有关，高分化癌的阳性表达率显著高于中、低分化癌[4]。但Saegusa等[5]却指出在子宫内膜腺癌中Bcl－2与ER的表达与肿瘤的组织学分级无关。本组病例中Bcl－2、ER的阳性表达率在高分化腺癌中较高，而中、低分化癌明显较低，因此我们认为Bcl－2、ER的表达与子宫内膜腺癌组织学分级有关，并能在一定程度上反映肿瘤的分化程度。由于恶性肿瘤生长过程的复杂性，其发展过程中，往往有多种因素参与。本组病例的中、低分化癌Bcl－2蛋白低表达也从另一侧面说明单纯用Bcl－2蛋白过度表达不能完全解释所有子宫内膜癌的发生及生长机制。Doglioni等认为对那些Bcl－2阴性表达的肿瘤而言，其生长更主要地受到增生性刺激的作用，即使在这些肿瘤中细胞凋亡受阻也起作用的话，Bcl－2蛋白表达上调以外的因素一定起着作用。

一般认为，激素依赖性肿瘤如乳腺癌、子宫内膜腺癌、ER阳性表达是临床预后较好的标志之一[6]Bcl－2蛋白阳性表达的临床意义尚未肯定，但由于乳腺癌中Bcl－2阳性表达多出现在分化较好的，或p53阴性表达的肿瘤以及乳腺小叶癌中，因而被看作是恶性度较低、预后较好的标志。本组病例中，早期(临床Ⅰ、Ⅱ期)病例Bcl－2、ER表达与中晚期(临床Ⅲ、Ⅳ期)病例间差异无显著性($P>0.05$)。但由于本组病例数有限尤其是中晚期病例数较少，对统计结果可能有影响。因此，Bcl－2蛋白表达能否作为一项独立的判断子宫内膜腺癌预后的指标有待进一步累积资料。

参 考 文 献

1.Hockenbery D, et al. Nature 1990;348:334
2.Otsuki Y, et al. The Lancet 1994;344:28
3.Gompel A, et al. Am J Pathol 1994;144:1195
4.Doglioni C, et al. Virchows Archiv 1994;424:47
5.Makoto Saegusa, et al. J Pathol 1996;180:275
6.Chamber J T, et al. Gynecol Oncol 1988;31:65

(收稿日期 1998－06－23)

Expression of Bcl－2 and ER in endometrial adenocarcinoma and its clinicopathological correlates

Zhao Yong, et al
Department of pathology, college of basic medical sciences

Expressions of Bcl－2 and ER were investigated in 36 cases of endometrial adenocarcinomas using immunohistochemical technique. The positive expression rates of Bcl－2 and ER in the tumors were 66.7%(24/36) and 80.6%(29/36) respectively. The positive expression of Bcl－2 was found in the cytoplasm. The ER positive reaction was mainly found in the nuclei. There was a signifcant possitive correlation between the expressons of Bcl－2 and ER in endometrial carcinomas.The results suggested that the expression of Bcl－2 in endometrial carcinomas might be regulated by oestrogen. The expressions of Bcl－2 and ER were correlated with the tumor grade, but not correlated with the tumor stage.

KEY WORDS Endometrial; Carcionma; Bcl－2; ER