

· 论 著 ·

子宫内 膜癌患者癌组织、癌旁组织 PTEN、Bcl-2 的表达情况及其临床意义

张怡然 孟喜燕 姬利

河南科技大学第一附属医院妇科, 洛阳市 471000

【摘要】 目的 探讨子宫内 膜癌(EC)患者子宫内 膜癌组织、癌旁组织 10 号染色体上缺失磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)、B 细胞淋巴瘤 2 基因(Bcl-2)的表达情况及其临床意义。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月我院收治的 EC 患者 78 例作为研究对象,检测比较患者子宫内 膜癌组织及癌旁组织的 PTEN、Bcl-2 表达情况;术后随访患者 2 年,比较复发与未复发患者癌组织的 PTEN、Bcl-2 表达情况。**结果** EC 患者癌组织的 PTEN 阳性率显著低于癌旁组织,癌组织的 Bcl-2 阳性率显著高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。I、II 期患者癌组织的 PTEN 阳性率显著高于 III、IV 期患者,而 Bcl-2 阳性率显著低于 III、IV 期患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。G1 级患者癌组织的 PTEN 阳性率高于 G2 和 G3 级患者,G2 级患者的 PTEN 阳性率显著高于 G3 级患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);G1 级患者癌组织的 Bcl-2 阳性率显著低于 G2 和 G3 级患者,G2 级患者的 Bcl-2 阳性率显著低于 G3 级患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。78 例患者中,术后 2 年内复发 43 例,复发患者癌组织的 Bcl-2 阳性率显著高于未复发患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);复发与未复发患者癌组织的 PTEN 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** EC 患者癌组织 PTEN、Bcl-2 的表达情况与肿瘤的发生发展及复发关系比较密切,检测子宫内 膜 PTEN、Bcl-2 的表达情况可对 EC 患者进行早期筛查诊断,并对患者的术后复发情况进行比较准确的评估,为术后延续治疗提供参考。

【关键词】 子宫内 膜癌;B 细胞淋巴瘤 2 基因;十号染色体上缺失磷酸酶及张力蛋白同源基因

【中图分类号】 R 711.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-7768(2022)01-0048-04

DOI:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2022.01.13

Expression and clinical significance of PTEN, Bcl-2 in cancer tissues and adjacent cancer tissues of patients with endometrial carcinoma

ZHANG Yiran, MENG Xiyan, JI Li

Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Henan Science & Technology University, Luoyang 471000, Henan Province, China

【Abstract】 Objective To explore the expression and clinical significance of phosphates and tensin homologue deleted on chromosome ten gene (PTEN) and B cell lymphoma 2 gene (Bcl-2) in cancer tissues and adjacent cancer tissues of patients with endometrial carcinoma (EC). **Methods** A total of 78 EC patients admitted to our hospital from January 2018 to January 2019 were selected as the research objects. The expression of PTEN, Bcl-2 in EC tissues and adjacent cancer tissues of patients were detected and compared. Patients were followed up for 2 years after surgery to compare the expression of PTEN and Bcl-2 in cancer tissues of patients with or without recurrence. **Results** The positive rate of PTEN in cancer tissues of EC patients was significantly lower than that in adjacent cancer tissues, while the positive rate of Bcl-2 in cancer tissues was significantly higher than that in adjacent cancer tissues, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The positive rate of PTEN of cancer tissues from patients at stages I and II were significantly higher than those at stages III and IV, while the positive rate of Bcl-2 were significantly lower than those at stages III and IV, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The positive rate of PTEN in cancer tissues of G1 patients was higher than that of G2 and G3 patients, and the positive rate of PTEN in G2 patients was significantly higher than that of G3 patients, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The positive rate of Bcl-2 in cancer tissues of G1 patients was significantly lower than that of G2 and G3 patients, and the positive rate of Bcl-2 in G2 patients was significantly lower than

that of G3 patients, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Among the 78 patients, 43 cases recurred within 2 years after surgery, and the positive rate of Bcl-2 in cancer tissues of patients with recurrence was significantly higher than that of patients without recurrence, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the positive rate of PTEN between cancer tissues from recurrence and non-recurrence patients ($P > 0.05$).

Conclusion The expression of PTEN and Bcl-2 in cancer tissues of patients with EC is closely related to the occurrence, development and recurrence of EC. Detection of the expression of PTEN and Bcl-2 in endometrium can be used for early screening and diagnosis of EC patients, and for accurate evaluation of postoperative recurrence of patients, so as to provide reference for postoperative continuation of treatment.

【Key words】 Endometrial carcinoma; B cell lymphoma 2 gene; Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten gene

子宫内膜癌(EC)是发生于子宫内膜上皮的恶性肿瘤,占女性生殖系统恶性肿瘤的20%~30%,患者多表现为阴道异常出血或排液^[1]。近年来,EC的发病率不断升高,而早期患者妇科检查大多无异常表现,难以及时诊断;早期EC患者及时进行手术治疗其5年生存率可达90%左右,而晚期患者的5年生存率仅有5%左右^[2-3]。早期诊断是及时治疗EC患者的重要前提,对改善患者预后具有十分重要的意义。研究结果^[4-5]显示,10号染色体上缺失磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)、B细胞淋巴瘤2基因(Bcl-2)的表达情况与EC的发展及患者的预后均有一定联系。为探讨子宫内膜癌患者癌组织及癌旁组织PTEN、Bcl-2表达的情况及其与EC的发生发展及术后患者复发情况的关系,本研究选取78例EC患者进行了相关的检测分析,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2019年1月我院收治的EC患者78例为研究对象。纳入标准:(1)患者临床症状及病理学检查结果均符合EC的诊断标准^[6];(2)患者均行子宫切除术治疗;(3)患者预估生存期>2年;(4)入组前未接受放、化疗;(5)患者及家属了解本研究基本情况,签署研究知情同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤患者;(2)意识障碍或有精神疾病史患者;(3)罹患严重心、肝等重要脏器疾病患者;(4)免疫功能严重缺陷患者。纳入研究患者年龄50~69岁,平均(56.41±4.36)岁。

1.2 方法

1.2.1 癌组织和癌旁组织的PTEN、Bcl-2表达情况检测 在患者行子宫切除术后,取患者子宫内膜癌组织及癌旁组织(距癌组织边缘3~5cm),分别进行免疫组化染色,检测PTEN、Bcl-2的表达情况。PTEN表达于细胞核中,Bcl-2表达于细胞质,若细胞核或细胞

质中出现棕黄色颗粒则判定为PTEN或Bcl-2阳性。在低倍镜下随机选取10个视野,根据视野中阳性细胞所占百分比及着色程度进行评分^[7]。细胞占比评分:无阳性细胞为0分;阳性细胞百分比<10%为1分;10%≤阳性细胞百分比<50%为2分;阳性细胞百分比≥50%为3分。着色程度评分:无染色为0分;黄色为1分;棕黄色为2分;棕褐色为3分。细胞占比评分和着色程度评分相加即为总分,总分≥3分为阳性,<3分为阴性。

1.2.2 子宫内膜癌(患者)分期、分级 参照文献^[7-8],根据术中观察及术后病理学检测对子宫内膜癌(患者)进行分期及分级。(1)分期:I期肿瘤局限于子宫体;II期肿瘤侵犯宫颈间质,但无宫体外蔓延;III期肿瘤有局部和(或)区域扩散;IV期肿瘤侵及膀胱和(或)直肠黏膜,和(或)发生远处转移。(2)分级:癌组织中腺体较为规则,偶见复层细胞,细胞大多排列紧密为G1级;癌组织中腺体不规则,细胞分化较差,大多呈单层或复层紧密排列,部分癌组织呈实性结构为G2级;癌组织中腺体结构极少见,癌组织多成实性结构为G3级。

1.2.3 随访 术后每3个月随访患者1次,持续随访患者2年。每次随访要求患者回院进行盆腔及阴道检查,记录患者复发情况

1.3 统计学处理 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计数资料以%表示,比较采用 χ^2 检验或进行Fisher精确概率计算。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EC患者癌组织和癌旁组织的PTEN、Bcl-2表达情况比较 癌组织的PTEN阳性率显著低于癌旁组织,而癌组织Bcl-2阳性率显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 EC患者癌组织和癌旁组织的PTEN、Bcl-2表达情况比较 [n(%)]

检测组织	n	PTEN 阳性	Bcl-2 阳性
癌组织	78	32(41.03)	56(71.79)
癌旁组织	78	76(97.44)	14(17.95)
χ^2		58.259	45.712
P		0.001	0.001

表3 复发与不复发患者癌组织PTEN、Bcl-2表达情况比较 [n(%)]

组别	n	PTEN 阳性	Bcl-2 阳性
复发组	43	18(41.86)	38(88.37)
未复发组	35	14(40.00)	18(51.43)
χ^2		0.028	13.005
P		0.868	<0.001

2.2 不同分期EC患者癌组织的PTEN、Bcl-2表达情况比较 I、II期EC患者癌组织的PTEN表达阳性率显著高于III、IV期患者,而其Bcl-2表达阳性率显著低于III、IV期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 不同分期EC患者癌组织的PTEN、Bcl-2表达情况比较 [n(%)]

EC患者分期	n	PTEN 阳性	Bcl-2 阳性
I期	18	12(66.67)	8(44.44)
II期	31	15(48.39)	21(67.74)
III期	25	5(20.00)*	23(92.00)*
IV期	4	0*#	4(100.00)*#
χ^2		12.770	13.340
P		0.005	0.004

注:与I期比较,* $P < 0.05$;与II期比较,# $P < 0.05$

2.3 不同分级EC患者癌组织的PTEN、Bcl-2表达情况比较 G1级患者癌组织PTEN表达阳性率显著高于G2和G3级患者,G2级患者显著高于G3级患者;G1级患者癌组织Bcl-2的表达阳性率显著低于G2和G3级患者,G2级患者显著低于G3级患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 不同分级EC患者癌组织的PTEN、Bcl-2表达情况比较 [n(%)]

癌组织分级	n	PTEN 阳性	Bcl-2 阳性
G1	25	17(68.00)	12(48.00)
G2	36	14(38.89)*	27(75.00)*
G3	17	1(5.88)*#	17(100.00)*#
χ^2		16.060	13.670
P		<0.001	0.001

注:与G1比较,* $P < 0.05$;与G2比较,# $P < 0.05$

2.4 复发与不复发患者癌组织PTEN、Bcl-2表达情况比较 治疗后随访78例患者2年,共发现复发患者43例。对比复发与不复发患者癌组织PTEN、Bcl-2表达情况发现,复发患者癌组织Bcl-2表达阳性率显著高于未复发患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);而复发患者与未复发患者癌组织PTEN表达阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

3 讨论

子宫内膜癌(EC)是常见的生殖系统恶性肿瘤,好发于绝经后女性^[9]。EC的发病机制尚不完全明确,可能与患者的子宫内膜过度增生有关,也可能与患者的遗传、肥胖、滥用药物等因素有一定的联系。Rabban等^[10]报道,多数EC患者的早期症状仅表现为阴道异常出血,与围绝经期的不规则阴道出血相鉴别比较困难。刘会^[11]报道,早期EC患者的子宫内膜病变不明显,常规妇科检查多无特异性改变,而出现较为明显的临床症状时,多数患者已处于晚期。许多临床研究结果显示,早期EC患者及时进行子宫切除治疗,能有效提升其5年生存率,将复发风险降至5%~10%;晚期EC患者子宫切除治疗的5年生存率较低,术后复发的风险可达90%以上。因此,早期筛查、及早诊断对EC患者的临床治疗意义重大。

PTEN是首个被发现具有双重磷酸酶活性的抑癌基因,可转染至胶母细胞瘤,从而实现抑制癌变细胞中酪氨酸激酶活性、抑制癌细胞生长增殖、降低肿瘤侵袭能力^[12]的目的。本研究结果显示,EC患者癌组织的PTEN阳性率明显低于癌旁组织,并且分期越晚、分化程度越低的患者其癌组织PTEN阳性率越低,提示患者癌组织PTEN的表达情况与其EC的发生及发展均有一定联系。当EC患者细胞中PTEN缺失,无法对异常的细胞增殖进行有效调控时,细胞会发生持续增殖转化,促进癌变发生及发展^[14-15]。

Bcl-2是被广泛关注的一个癌基因,能显著抑制细胞凋亡^[16]。冯海利等^[17]报道,Bcl-2的高表达与EC的发生有一定联系。管泐等^[18]报道,Bcl-2可通过调节细胞凋亡的信号转导通路增强癌细胞的抗损伤功能。本研究结果显示,EC患者癌组织的Bcl-2阳性率明显高于癌旁组织,且分期越晚、癌组织分化程度越低的患者其癌组织Bcl-2阳性率越高,提示Bcl-2的表达与EC患者癌变的发生及发展有关。术后随访患者2年,共发现复发患者43例;对比复发与

不复发患者癌组织 PTEN、Bcl-2 表达情况发现,复发患者癌组织 Bcl-2 表达阳性率显著高于未复发患者,而复发患者与未复发患者癌组织 PTEN 表达阳性率比较差异无统计学意义,提示 Bcl-2 表达情况可能与 EC 患者的复发有关,与文献^[18]报道的结果相似。Bcl-2 能抑制细胞 DNA 损伤分子传感器,从而抑制癌细胞的凋亡,在 Bcl-2 高表达的状态下患者机体癌细胞会大量增殖,形成新的癌巢,导致复发。

综上所述,EC 患者子宫内膜组织 PTEN、Bcl-2 的表达情况与肿瘤的发生发展及复发关系比较密切,检测子宫内膜 PTEN、Bcl-2 的表达情况可对 EC 患者进行早期筛查诊断,并对 EC 患者术后的复发情况进行比较准确的评估,为患者延续治疗提供参考。

参 考 文 献

[1] Huvila J, Laajala TD, Edqvist PH, et al. Combined ASRGL1 and p53 immunohistochemistry as an independent predictor of survival in endometrioid endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(1): 173 - 180.

[2] 王建六. 客观评价子宫内膜癌筛查方法[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(5): 402 - 405.

[3] Aumiphin J, Crochet P, Knight S, et al. Outcome and follow-up of patients with endometrial carcinoma diagnosed on operative hysteroscopic resection specimens [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(8): 4341 - 4345.

[4] 王辉, 韩琛, 董新茜, 等. 子宫内膜癌组织中 Ki-67、Bcl-2、p53 蛋白表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2018, 58(21): 21 - 24.

[5] 石岩, 肖继辉. p53、PTEN、p16、HER-2 和 Ki-67 蛋白表达与子宫内膜癌的关系研究[J]. *肿瘤基础与临床*, 2019, 32(4): 338 - 340.

[6] 吴海静, 张国楠. 子宫内膜癌的新分期与临床意义[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(6): 407 - 410.

[7] 刘丙营. PTEN 基因与肿瘤抑制蛋白 p53 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(8): 58 - 60.

[8] 张洪涛, 顾振鹏, 薄其美, 等. 人表皮生长因子-2、突变型 p53、Ki-67 在早期子宫内膜腺癌组织中的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(16): 3384 - 3387.

[9] 陆萍, 王一, 张燕, 等. 子宫内膜癌标志物表达及其临床意义研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(6): 636 - 640.

[10] Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, et al. Issues in the differential diagnosis of uterine low-grade endometrioid carcinoma, including mixed endometrial carcinomas: recommendations from the international society of gynecological pathologists [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38 Suppl 1(Iss1 Suppl 1): S25 - S39.

[11] 刘会. 子宫内膜病变经阴道超声的应用进展[J]. *医学新知*, 2019, 29(z1): 179 - 180.

[12] Kosmas K, Mitropoulou G, Provatas I, et al. Expression of phosphatase and tensin homologue in imprint smears of endometrial carcinoma [J]. *Cytopathology*, 2018, 29(6): 558 - 564.

[13] 王晓迎. PTEN、C-erbB-2 蛋白在子宫内膜癌中的表达及病理分析[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(29): 84 - 85.

[14] 丁智颖, 明健. 抑癌基因 PTEN 及其假基因 PTENP1 在子宫内膜癌中的研究进展[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2018, 8(4): 252 - 256.

[15] Bozkurt KK, Yalçın Y, Erdemoğlu E, et al. The role of immunohistochemical adrenomedullin and Bcl-2 expression in development of type-1 endometrial adenocarcinoma: Adrenomedullin expression in endometrium[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(5): 450 - 455.

[16] 常蓓, 刘广雅, 刘利敏. 肺癌患者胸水中 sST2、Fascin 含量以及癌细胞恶性增殖、侵袭基因表达水平的检测分析[J]. *内科*, 2020, 15(5): 538 - 541.

[17] 王爱红, 刁柯, 庞秋霞, 等. 子宫内膜癌组织中 AIB1 及 Bcl-2 蛋白的表达[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(5): 544 - 547.

[18] 管泱, 赵静, 李晗. 子宫内膜癌组织中 HIF-1 α 、Bcl-2、 β -catenin 的表达与临床生物学行为和预后的关系探讨[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(5): 477 - 479.

(收稿日期:2021-11-06 修回日期:2022-01-12)

(本文责任编辑 杨光)