

相关癌基因蛋白表达与宫颈鳞癌演进机制的探讨*

石新兰 黄利鸣 黎家华 徐 弘

三峡大学医学院病理教研室 (湖北省宜昌市 443003)

摘要 目的:检测宫颈上皮内瘤(CIN)和浸润性宫颈鳞癌相关癌基因蛋白表达状态,探讨宫颈鳞状上皮恶性转化及鳞癌演进机制。方法:采用SP法检测20例正常宫颈,43例CIN,38例浸润癌PCNA、p53、p21、ER、PR、nm23、c-myc、E-Cadherin、VEGF蛋白表达状态。结果:CINⅢ级ER、PR表达下调甚至缺失,PCNA、p53、p21阳性表达率明显高于CINⅠ、Ⅱ级,PCNA、p53、p21和ER/PR同时2种与同时3种以上异常表达率显著高于CINⅠ、Ⅱ级;浸润癌nm23、c-myc、E-Cadherin阳性表达率明显降低,VEGF阳性表达率明显升高。结论:相关癌基因蛋白表达异常与宫颈鳞状上皮恶性转化及鳞癌演进密切相关;同时检测PCNA、p53、p21和ER/PR表达状态有助于准确判断CIN恶变潜能。

关键词 癌基因蛋白 宫颈上皮内瘤 宫颈鳞癌

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1000-8179(2004)08-0438-03

The Expression of Related Oncoproteins and the Progression of Cervical Squamous Carcinoma

Shi Xinlan Huang Liming Li Jiahua et al

Department of Pathology, the Medical School of Three Gorges University, Yichang, Hubei

Abstract Objective: To detect related oncoproteins expression in cervical intraepithelium neoplasia (CIN) and invasive squamous carcinoma, and to study the progression of cervical squamous carcinoma. **Methods:** Immunohistochemical SP method was used to detect related oncoproteins expression in 20 cases of normal cervical tissue, 43 CINs and 38 invasive cervical squamous carcinoma. **Results:** In CINⅢ, the expression of ER、PR was low or loss, the positive rate of PCNA、p53、p21 was significantly higher, the percentage that 2; 3 or 4 types of PCNA、p53、p21 and ER/PR expressed abnormally was significantly higher than that in CINⅠ、Ⅱ. The positive rate of nm23、c-myc and E-Cadherin was significantly lower in invasive cervical squamous carcinoma which the positive rate of VEGF was higher than that in CINs. **Conclusions:** Related oncoproteins abnormal expression are important during cervical epithelium malignant transformation and the tumor progression. It may be useful to estimate its malignant transformation possibility to detect PCNA、p53、p21 and ER/PR expression in cervical dysplasia epithelium.

Key words Oncoproteins Cervical intraepithelial neoplasia
Cervical squamous carcinoma

CIN可演进为浸润癌,特别是CINⅢ级,演变为浸润癌的潜能远高于CINⅠ、Ⅱ级,与宫颈鳞癌的发生密切相关。准确判断CIN级别,正确评估CIN发展为浸润癌的潜能,有利于降低宫颈鳞癌发病率。本

研究采用免疫组化方法检测CIN至浸润癌各时期相关癌基因蛋白表达状态,试图寻找引起宫颈上皮细胞恶性转化和宫颈鳞癌浸润进展的关键基因,探讨关键基因的生物学特征及临床意义。

* 本文课题受湖北省教育厅科研基金资助(编号:2000B14009)

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集三峡大学医学院附属医院病理科近 10 年宫颈活检标本 101 例。其中,正常宫颈 20 例,各级 CIN 43 例,浸润癌 38 例。均为治疗前的活检标本或首选治疗为手术的术后标本,经 10% 甲醛固定,石蜡包埋,病理检查确诊并依据 WHO 分类方法进行组织分类。浸润癌按 1995 年 FIGO 标准分期。

1.2 方法和试剂

采用 SP 法检测癌基因蛋白表达状态。免疫组化染色过程严格按照 SP 试剂盒说明书进行。DAB 显色,苏木素复染。PCNA、p53、p21、ER、PR、nm23、c-myc、E-Cadherin、VEGF 等单抗及 SP 试剂盒购自福州迈新生物技术公司。

1.3 结果判断

以核或膜或浆出现明显的棕黄色颗粒为阳性细胞。随机抽取 5 个高倍视野,计数阳性细胞数目,以阳性细胞数>5% 为阳性表达标准。

1.4 统计学分析

采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 相关癌基因蛋白的表达部位

PCNA、p53 为核表达;ER、PR、c-myc 在正常鳞状上皮为核表达,在不典型增生上皮和癌组织,为核或浆表达;p21、nm23、VEGF 为浆表达;E-Cadherin 为膜表达,见图 1。

2.2 宫颈组织相关癌基因蛋白的阳性表达率

见表 1。正常鳞状上皮少量基底细胞表达

PCNA;CIN 和癌组织阳性细胞数目明显增多,PCNA 阳性表达率逐渐升高,原位癌、浸润癌 I~III 期阳性表达率达 100%。p53 阳性表达率随 CIN 级别的升高而升高,CIN III 级和浸润癌阳性表达率明显高于正常宫颈和 CIN I、II 级组织。p21 阳性表达率在正常宫颈和 CIN I、II 级都很低,III 级则明显升高。ER、PR 核表达率从 CIN I 级~浸润癌逐级降低,CIN III 级及浸润癌明显低于正常宫颈组织。正常宫颈组织全部表达 nm23 蛋白,nm23 阳性率随着浸润癌分期的升高而逐渐降低。E-Cadherin 阳性表达率也随着浸润癌分期的升高而逐渐降低,并明显低于 CIN I~III 级。浸润癌,尤其是 II~IV 期浸润癌,VEGF 阳性表达率明显高于正常宫颈和 CIN I、II 级组织, $P<0.05$ 。

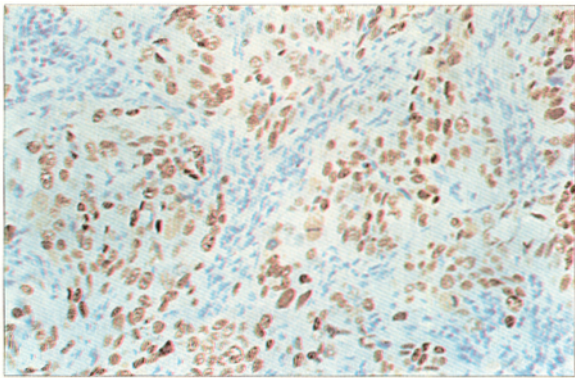


图1 p53 蛋白在浸润性鳞癌中的表达状态 SP×200

2.3 各级 CIN 组织相关癌基因蛋白/受体同时 2 种及以上异常表达情况

见表 2。

表 1 相关癌基因蛋白在宫颈组织中的阳性表达 %

病理分类	例数	PCNA	p53	p21	ER	PR	nm23	c-myc	E-Cadherin	VEGF
正常宫颈	19	26.3	31.5	15.7	68.2	57.1	100	84.2	40.0	8.3
CIN I	12	41.6	16.6	16.6	42.9	14.3	87.5	91.6	92.3	12.5
CIN II	12	41.6	33.3	16.6	42.9	15.4	85.7	91.6	91.7	14.2
CIN III	18	62.5	64.7	66.6	0	0	89.4	94.1	88.2	40.0
浸润癌 I	8	100	40.0	50.0	0	8.3	57.1	66.6	66.6	20.0
浸润癌 II	8	100	50.0	33.3	0	8.3	40.0	33.3	50.0	66.6
浸润癌 III	10	100	40.0	40.0	0	10.0	30.0	30.0	40.0	60.0
浸润癌 IV	12	66.0	50.0	33.3	0	16.6	33.3	33.3	41.6	60.0

PCNA:细胞核增殖抗原;ER:雌激素受体;PR:孕激素受体;VEGF:血管内皮生长因子

表 2 PCNA、p53、p21 及 ER/PR 在 CIN 组织同时出现 2 种及以上异常表达 %

病理分类	例数	2 种异常表达	3 种或 4 种异常表达
正常宫颈	20	40.0	0
CIN I	13	46.1	0
CIN II	12	50.0	0
CIN III	18	100	80.0

3 讨论

CIN 是宫颈鳞癌的癌前病变,有恶变潜能。不同级别的 CIN 恶变潜能不同。CIN III 级发展为浸润癌的潜能远高于 CIN I、II 级。因此,CIN 的级别决定其治疗方案,准确判断 CIN 的级别非常重要。

PCNA、p53、p21 等癌基因蛋白异常表达可诱导

细胞恶性转化。CINⅢ级和宫颈癌 PCNA 指数显著高于正常宫颈和 CIN I、Ⅱ级, PCNA 指数有助于评估 CIN 细胞增殖活性、区别 CINⅢ级和 CIN I、Ⅱ级^[1]。Nair SA 等^[2]报道从低级别 CIN 到浸润癌, N-ras 表达率不断增加。魏欣净等^[3]报道宫颈炎组织无 p21 表达, 而不典型增生、原位癌和浸润癌阳性表达率逐渐升高, p21 蛋白在宫颈肿瘤发展中起重要作用。CINⅢ级和宫颈癌组织 p53 蛋白阳性表达率也明显高于正常宫颈组织^[4]。本研究显示 CINⅢ级和浸润癌 PCNA、p53 和 p21 蛋白阳性表达率明显高于正常宫颈和 CIN I、Ⅱ级。另外, 雌、孕激素水平降低有助于宫颈鳞癌的发生^[5], 绝大多数 CIN 和浸润性鳞癌不表达 ER^[6,7]。由于正常宫颈组织和 CIN I、Ⅱ级也可表达 PCNA、p53 和 p21 蛋白, 出现 ER/PR 丢失, 因此, 凭单一指标结果不能准确判断 CIN 恶变潜能。本研究发现 CINⅢ级中 PCNA、p53 和 p21 蛋白及 ER/PR 表达同时出现 2 种异常的百分率为 100%, 明显高于正常宫颈组织; 同时出现 3 种及以上异常的百分率为 80.0%, 而正常宫颈组织和 CIN I、Ⅱ级无一例同时出现 3 种及以上异常的情况。因此, 对于 CIN 患者, 可同时检测 PCNA、p53 和 p21 蛋白及 ER/PR 表达状态, 若同时出现 3 种及以上异常表达, 则具有高度恶变潜能, 应及时手术治疗。

恶性肿瘤的演进机制还不明确。可能多种癌基因蛋白异常表达在宫颈鳞癌的演进中起重要作用。Lee CS 等^[8]报道 CINⅢ级和宫颈鳞癌 nm23 蛋白阳性表达率明显降低, 而 CIN I、Ⅱ级与正常宫颈组织全部为 nm23 蛋白中到强表达, nm23 蛋白低表达可能与宫颈鳞癌的演进密切相关。而细胞周期调节蛋白 c-myc 在宫颈鳞癌的表达状态及生物学意义还有待于进一步研究。Brenna SM 等^[9]报道宫颈鳞癌 c-myc 蛋白阳性率随着 FIGO 分期的升高而升高, 但随着病理学分级的升高而降低, 并且 c-myc 阳性患者 5 年生存率与 c-myc 阴性患者无明显差异。罗营等^[10]报道正常宫颈组织和 CIN c-myc 蛋白阳性表达率都很高, 浸润癌则明显降低。E-Cadherin 表达下调使癌细胞连接松散, 有利于癌细胞向深部浸润。本文显示浸润癌 I~Ⅳ期 nm23、c-myc、E-Cadherin 阳性表达率均明显低于正常宫颈和 CIN 组织, 但

nm23、c-myc 和 E-Cadherin 的表达状态之间未见明显相关性。可见, nm23、c-myc、E-Cadherin 蛋白异常表达与宫颈鳞癌浸润进展密切相关, 但宫颈鳞癌的演进机制是多途径多方面的。

本研究表明 CINⅢ级和浸润癌, 尤其是浸润癌 II~Ⅳ期 VEGF 阳性表达率明显高于正常宫颈和 CIN I、Ⅱ级组织。VEGF 在肿瘤血管形成中起重要作用^[11]。VEGF 参与宫颈鳞癌血管形成, 为其快速生长提供条件。

参考文献

- 1 Xue Y, Feng Y, Zhu G, et al. Proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma [J]. Chin Med J (Engl), 1999, 112(4): 373~375
- 2 Nair SA, Nair MB, Jayaprakash PG, et al. ras and c-myc oncoproteins during tumor progression in the uterine cervix [J]. Tumori, 1998, 84(5): 583~588
- 3 魏欣净, 王美清. 子宫颈不典型增生、鳞癌 p21、p53 蛋白表达的临床意义[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(2): 126~127
- 4 李新英, 糜若然, 焦书竹, 等. p53 蛋白在宫颈鳞状上皮内瘤变与宫颈癌中的过度表达与 HPV 的关系 [J]. 中华病理学杂志, 1997, 26(6): 360~361
- 5 张 蓉, 王淑玉, 许培箴. 46 例宫颈癌的临床病理特点分析[J]. 中国临床医学, 2000, 7(1): 54~55
- 6 Kanai M, Shiozawa T, Xin L, et al. Immunohistochemical detection of sex steroid receptors, cyclins, and cyclin-dependent kinases in the normal and neoplastic squamous epithelia of the uterine cervix[J]. Cancer, 1998, 82(9): 1709~1719
- 7 Nonogaki H, Fujii S, Konishi I, et al. Estrogen receptor localization in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix[J]. Cancer, 1990, 66(12): 2620~2627
- 8 Lee CS, Gad J. nm23-H1 protein immunoreactivity in intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. Pathol Int, 1998, 48(10): 806~811
- 9 Brenna SM, Zeferino LC, Pinto GA, et al. c-myc protein expression is not an independent prognostic predictor in cervical squamous cell carcinoma [J]. Braz J Med Biol Res, 2002, 35(4): 425~430
- 10 罗 营, 糜若然, 岳天孚. c-myc 蛋白在宫颈癌组织中的表达水平与临床指标的关系[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(2): 115~116
- 11 Alitalok VT. VEGFs, receptors and angiogenesis [J]. Semin Cancer Biol, 1999, 9(2): 211~220

(2003-05-14 收稿)

(2003-09-02 修回)

(杨红欣校对)