

· 论著 ·

子宫内膜癌中 ATP 结合盒基因超家族 F2 表达的临床意义

赵丽君 李小平 王建六 魏丽惠

【摘要】 目的 分析三磷酸腺苷 (adenosine-triphosphate, ATP) 结合盒基因超家族 F2 (ABCF2) 与子宫内膜癌临床病理学特征的关系。方法 选择北京大学人民医院 2000 年 1 月至 2008 年 12 月收治的资料完整的子宫内膜腺癌 94 例, 正常子宫内膜 20 例, 免疫组织化学方法检测 ABCF2 在这些组织中的表达, 分析其与年龄、临床期别、病理学级别、肌层浸润深度、淋巴结转移状态及 ER、PR、P53、PTEN 表达的关系。结果 ABCF2 在子宫内膜癌Ⅲ期及以上, 患者中的表达明显高于在Ⅱ期及以下患者中的表达 ($P < 0.05$)。而 ABCF2 的表达与年龄、病理学分级、肌层浸润深度、淋巴结转移及 ER、PR、P53、PTEN 表达无明显相关性 ($P > 0.05$)。结论 ABCF2 可能与子宫内膜癌的进展有关, 其作用需进一步研究。

【关键词】 子宫内膜癌; ATP 结合盒基因超家族 F2

Clinical role of ABCF2 expression in endometrial cancer

ZHAO Lijun, LI Xiaoping, WANG Jianliu, WEI Lihui.

(Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship of ATP-binding cassette superfamily F2 (ABCF2) expression and clinical pathological features of endometrial cancer. **Methods** 94 cases of endometrial adenocarcinoma with complete data in the People's hospital of Peking university from Jan, 2000 to Dec. 2008 and 20 cases of normal endometrium were enrolled. ABCF2 expression was detected by immunohistochemical method. The relationship of ABCF2 expression and age, clinical stage, histological grade, myometrium invaded depth, lymph node metastasis or not, and ER, PR, P53, PTEN expression were analyzed by χ^2 test. **Results** ABCF2 expression in patients of stage III and above was significantly higher than that in patients of stage II and below ($P < 0.05$). There was no significant relationship between ABCF2 expression and age, histological grade, myometrium invaded depth, lymph node metastasis and ER, PR, P53, PTEN expression ($P > 0.05$). **Conclusions** ABCF2 can predict the progress of endometrial cancer and the role of it needs further study.

【Key words】 endometrial cancer; ATP-binding cassette superfamily F2 (ABCF2)

Chin J Clin Obstet Gynecol, 2012, 13: 40-42

子宫内膜癌是妇科常见的三大恶性肿瘤之一, 其发病率有年轻化和上升化趋势。寻找预测子宫内膜癌进展和预后的分子标记物非常有意义。我们前期研究中, 利用 ABI 公司的 Applied Biosystems Human Genome Survey Microarray V2.0 芯片和 ABI 1700 化学发光芯片分析仪, 筛选不同分期子宫内膜癌中的差异基因, 其中有一个基因 ABCF2 (ATP-binding cassette superfamily F2) 在Ⅲ期子宫内膜癌中的表达是Ⅰ期中的 3.2 倍。但 ABCF2

在肿瘤细胞中的作用仍然不明确。因此, 本研究旨在分析 ABCF2 在子宫内膜癌中的表达及其与临床分期、病理学分级等临床病理特征的关系。

材料与方法

一、临床材料

选择北京大学人民医院 2000 年 1 月至 2008 年 12 月收治的资料完整的子宫内膜腺癌手术切除标本 94 例。患者年龄 30~72 岁 (中位年龄 53 岁)。按照 1988 FIGO 临床分期为Ⅰ期 32 例、Ⅱ期 30 例、Ⅲ期 28 例、Ⅳ期 4 例。组织学分级: G1 31 例, G2 38 例, G3 25 例。肌层浸润: 无肌层浸润

doi: 10.3969/j.issn.1672-1861.2012.01.012

作者单位: 100044 北京大学人民医院妇产科

通信作者: 魏丽惠 Email: weilh19@china.com

7 例、浅肌层浸润 (<1/2) 51 例、深肌层浸润 (≥1/2) 36 例。淋巴结转移者 20 例, 无淋巴结转移 73 例。另选取 20 例因其他原因切除的正常子宫内膜作为正常对照组, 年龄 24~61 岁 (中位年龄 45 岁), 与肿瘤组年龄差异无统计学意义。其中增殖期内膜 10 例, 分泌期内膜 10 例。

二、试剂

鼠抗 ABCF2 单抗为 Abnova 公司产品, PV6000 试剂盒、DAB 试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

三、免疫组织化学染色

全部标本均为 10% 福尔马林固定, 石蜡包埋切片。每例标本均常规 HE 染色和免疫组化染色, 一抗 ABCF2 抗体工作浓度为 1: 1 000, 4℃ 过夜。检测方法按 PV6000 试剂盒说明书进行, 用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

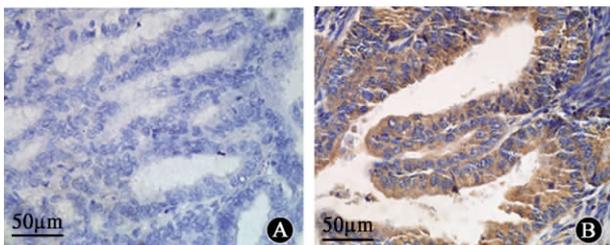
四、统计学处理

使用 SPSS 17.0 软件, 采用 χ^2 检验, 分析 ABCF2 的表达与年龄、临床分期、病理学分级、肌层浸润深度、淋巴结转移与否及 ER、PR、P53、PTEN 表达之间的关系。 $P < 0.05$ 视为有统计学意义, 若理论频数 $1 \leq T < 5$, 并且 $n \geq 40$, 采用连续性校正的卡方进行检验。

结 果

一、ABCF2 在正常子宫内膜和子宫内膜癌组织中的表达

免疫组化结果显示, ABCF2 的表达位于细胞质。在 2 例分泌期内膜和 1 例增生期内膜的腺体细胞中有微弱的 ABCF2 表达。子宫内膜癌中 ABCF2 的表达量明显增多 (图 1)。



A: 阴性对照(免疫组化染色×40) B: ABCF2(免疫组化染色×40)

图 1 子宫内膜癌中 ABCF2 的表达

二、ABCF2 的表达与临床病理特征的关系

在 94 例子官内膜癌中, 44 例 (46.8%) ABCF2 呈阳性表达。ABCF2 在子宫内膜癌 III 期及以

上患者中的表达明显高于在 II 期及以下患者中的表达 ($P < 0.05$)。而 ABCF2 的表达与年龄、病理学分级、肌层浸润深度、淋巴结转移及 ER、PR、P53、PTEN 表达无明显相关性 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 ABCF2 在子宫内膜癌的表达与临床病理特征的关系

项目	ABCF2				P 值
	-		+		
	例	%	例	%	
年龄(岁)					
≤50	17	51.51	16	48.48	0.811
>50	33	54.10	28	45.90	
FIGO 1988					
I+II	41	66.13	21	33.87	0.000*
III+IV	9	28.13	23	71.88	
细胞学分级					
G1+G2	39	56.52	30	43.48	0.282
G3	11	44.00	14	53.85	
肌层浸润					
<1/2	30	51.72	28	48.28	0.717
≥1/2	20	55.56	16	44.44	
淋巴结转移					
无	38	52.05	35	47.95	0.528
有	12	60.00	8	40.00	
ER					
-	4	44.44	5	55.56	0.836
+	45	54.22	38	45.78	
PR					
-	8	66.67	4	33.33	0.447
+	44	55.00	36	45.00	
P53					
-	12	52.17	11	47.83	0.223
+	29	67.44	14	32.56	
PTEN					
-	11	68.75	5	31.25	0.396
+	22	56.41	17	43.59	

注: * $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

讨 论

子宫内膜癌的预后主要受临床分期、病理类型、病理学分级、肌层浸润深度和淋巴结转移等影响^[1]。肿瘤的进展和预后与基因改变密切相关, 如 P53 和 PTEN 突变也会影响子宫内膜癌的预后^[2]。但是否有其他更好的子宫内膜癌的预后因子? 亟待于寻找预测子宫内膜癌进展和预后的分子标记物。

ABCF2 是我们前期研究中在 I 期和 III 期子宫内膜腺癌中筛选出的差异基因之一。ABCF2 是 ATP 结合盒基因超家族的一员, 也是 ABC 转运家族和 GCN20 超家族的一员^[3]。同其他 ABC 超家

族成员一样, ABCF2 包含一对核酸结合区域, 但缺少跨膜区, 说明它不能像其他 ABC 超家族成员一样行使跨膜转运功能^[4]。ABCF2 可能参与了翻译调控、抗生素耐药和 RNA 酶 L 抑制有关^[1]。其在肿瘤细胞中的作用不明确。

文献报道, ABCF2 的表达与化疗耐药和总体生存有关^[5], 在耐药的卵巢癌中高表达^[6]。但在乳腺癌中, ABCF2 表达缺失与带瘤生存期增加相关^[7]。ABCF2 在化疗耐药的卵巢癌细胞系 (t24/cDDp10) 中高表达^[8]。在卵巢癌中 ABCF2 的表达与病理学类型有关, 在透明细胞癌中明显高于其他类型的卵巢癌^[5]。

在本研究中, ABCF2 在 III 期和 IV 的子宫内膜癌中的表达明显高于 I 期和 II 期中的表达。但是与患者年龄无关, 与病理学分级、肌层浸润深度、淋巴结转移及 ER、PR、P53、PTEN 表达都无明显相关性。与 ABCF2 在卵巢癌和乳腺癌中的作用不完全一样, 其机制不清, 可能是在不同组织作用有区别。本研究提示 ABCF2 可能与子宫内膜癌的进展有关。但本研究中样本量不足够大, 缺少相关的预后信息、放化疗结果等。淋巴结转移的 20 例, 无淋巴结转移的 73 例, 偏差略大, 可能是以上原因导致结果差异无统计学意义。ABCF2 对于子宫内膜癌预后的预测效果有待进一步验证。

参 考 文 献

[1] Trope CG, Alektiar KM, Sabbatini PJ. Corpus Uteri; Epi-

thelial tumours. In Principles and practice of gynecologic oncology. Hoskins WJ, Young RC, Markman M, Perez CA, Barakat R, Randall M (eds) 4th edn, Lippincott, Williams & Wilkins; USA. 2005; 823-872.

[2] Lundgren C, Auer G, Frankendal B, et al. Nuclear DNA content, proliferative activity, and p53 expression related to clinical and histopathologic features in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2002, 12: 110-118.

[3] Vasquez de Aldana CR, Marton MJ, Hinnebusch AG. GCN20, a novel ATP binding cassette protein, and GCN1 reside in a complex that mediates activation of the eIF- ϵ -kinase GCN2 in amino acid-starved cells. *Embo J*, 1995, 14: 3184-3199.

[4] Kerr ID. Sequence analysis of twin ATP binding cassette proteins involved in translational control, antibiotic resistance, and ribonuclease L inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315: 166-173.

[5] Tsuda H, Ito YM, Mok SC, et al. Prognostic value of ABCF2 in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Proc ASCO*, 2005, 23: 463 (5037).

[6] Tsuda H, Ito YM, Ohashi Y, et al. Identification of over-expression and amplification of ABCF2 in clear cell ovarian adenocarcinomas by cDNA microarray analyses. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 6880-6888.

[7] Ogawa Y, Tsuda H, Nishiguchi Y, et al. Clinical role of ABCF2 expression in breast cancer. *Anti cancer Res*, 2006, 26: 1809-1814.

[8] Yasui K, Mihara S, Inazawa J, et al. Alteration in copy numbers of genes as a mechanism for acquired drug resistance. *Cancer Res*, 2005, 64: 1403-1410.

(收稿日期: 2011-11-18)

• 消息 •

2012 年第九届全国子宫颈癌前期病变及子宫颈癌热点研讨会

北京大学人民医院、北京大学第三医院、北京大学第一医院、联合《中国妇产科临床杂志》社和医学参考报妇产科频道, 共同拟于 2012 年 4 月 20 日至 4 月 22 日在北京举办第九届全国子宫颈癌前期病变、子宫颈癌热点研讨会暨高峰论坛(国家级继续教育 I 类学分 10 分), 届时将邀请国内外著名专家及卫生部两癌筛查专家组成员就子宫颈癌前期病变、子宫颈癌进行专题讲座与讨论。包括: 国内外 HPV 感染和子宫颈癌流行趋势、不同地域子宫颈癌筛查方法的优化组合、宫颈癌手术中的相关问题、如何保留宫颈癌患者的生理功能、宫颈癌新辅助化疗的利与弊、晚期子宫颈癌的综合治疗、复发性宫颈癌的治疗、子宫颈癌基础研究与转化医学、HPV 疫苗的研究与临床应用等, 并就一些典型病例进行讨论。同时会议就宫颈病变、宫颈癌的相关文章进行征文并择优在《中国妇产科临床杂志》上发表。欢迎广大妇产科工作人员踊跃投稿参会。

报名电话: 010-88324270; 传真: 010-88324270; 88324179; Email: zgog@163.net; 联系人: 张立群、李静然、李静静、赵昀。联系地址: 北京市西城区西直门南大街 11 号《中国妇产科临床杂志》社; 邮编: 100044; 来稿请署名宫颈病变会议投稿。