

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.008

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.008>

PAX-2 在子宫内膜增生性病变和 I 型子宫内膜癌中的表达及意义

陆春燕, 焦艳, 才秋敏, 贺红梅

(秦皇岛市妇幼保健院病理科, 河北 秦皇岛 066000)

[摘要] 目的: 探讨PAX-2在子宫内膜增生性病变及I型子宫内膜癌中的表达及意义。方法: 收集正常增殖期子宫内膜31例、良性子宫内膜增生107例、子宫内膜上皮内瘤变58例、子宫内膜样癌76例, 采用免疫组织化学法检测PAX-2在上述病变中的表达。结果: PAX-2在上述4组病变组织中的正常表达率逐渐降低, 分别为77.4%(24/31), 7.5%(8/107), 1.7%(1/58), 0.0%(0/76), 差异有统计学意义($\chi^2=142.512$, $P<0.01$)。结论: PAX-2表达缺失参与子宫内膜样癌的发生, 而且是其早期事件。PAX-2表达缺失不能作为子宫内膜增生性病变的标志物, 但完全缺失可以作为标志物。

[关键词] 子宫内膜; 癌; 子宫内膜增生; 子宫内膜上皮内瘤变

Expression of PAX2 in endometrial hyperplastic lesions and type I endometrial carcinomas and its significance

LU Chunyan, JIAO Yan, CAI Qiumin, HE Hongmei

(Department of Pathology, the Maternal and Child Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei 066000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the expression of PAX-2 in endometrial hyperplastic lesions and type I endometrial carcinoma and its significance. **Methods:** Thirty-one cases of normal proliferative endometrium, 107 cases of benign hyperplastic endometrium, 58 cases of endometrioid intraepithelial neoplasia, and 76 cases of endometrioid carcinoma were enrolled. PAX-2 expression was detected by immunohistochemistry in the above mentioned lesions. **Results:** The normal expression rates of PAX-2 were gradually decreased in proliferative endometrium, benign hyperplastic endometrium, endometrioid intraepithelial neoplasia, and endometrioid carcinoma, with the rates of 77.4% (24/31), 7.5% (8/107), 1.7% (1/58), 0.0% (0/76), respectively. The difference was statistically significant ($\chi^2=142.512$, $P<0.01$). **Conclusion:** The loss of PAX-2 expression plays an important role in the carcinogenesis of endometrioid carcinoma and is an early event. The complete loss of PAX-2 expression is a reliable marker of endometrial hyperplastic lesions rather than the loss of PAX-2 expression.

Keywords endometrium; carcinoma; hyperplastic endometrium; endometrioid intraepithelial neoplasia

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-29

通信作者 (Corresponding author): 陆春燕, Email: luchunyan81@163.com

基金项目 (Foundation item): 秦皇岛市重点研发计划科技支撑项目 (201703A168)。This work was supported by the Major Scientific and Technologic Projects of Qinhuangdao, China (201703A168).

子宫内膜癌是女性生殖道最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内, 该肿瘤发病率居女性恶性肿瘤的第6位, 每年新发病例约31.96万^[1]。在我国, 每年新发病例约6.19万, 居女性恶性肿瘤的第9位^[2]。根据组织学特征, 子宫内膜癌分为I和II型两种类型。I型子宫内膜癌又叫子宫内膜样癌(endometrioid carcinoma, EC), 临床上最常见, 占70%~80%, 是雌激素依赖型, 患者通常伴有前驱病变, 包括良性子宫内膜增生(不伴非典型增生)(benign hyperplastic endometrium, BHE)、子宫内膜增生伴非典型增生(endometrioid atypical hyperplasia)/子宫内膜上皮内瘤变(endometrioid intraepithelial neoplasia, EIN)。II型相对少见, 主要是浆液性癌(serous carcinoma), 和雌激素无关, 不伴有子宫内膜增生^[3]。EC的早期诊断对改善治疗效果、提高患者的预后具有重要的临床意义。EC的诊断主要依靠诊断性刮宫, 由于刮宫获取的子宫内膜标本较破碎, 有时标本较少, 加之受激素水平的影响, 高分化子宫内膜样癌、子宫内膜增生伴非典型增生、良性子宫内膜增生之间的鉴别, 目前仍然是病理诊断的难题。

近来研究^[4]发现: 配对盒(paired box, PAX)-2蛋白缺失是EC及其前驱病变(BHE, EIN)的重要事件。本研究采用免疫组织化学法, 检测PAX-2蛋白在正常增殖期子宫内膜(proliferative endometrium, PE), BHE, EIN, EC组织中的表达, 探讨PAX-2免疫组织化学染色在EC诊断中的作用。本研究经秦皇岛市妇幼保健院医学伦理委员会审查并获批准执行。

1 材料与方法

1.1 材料

收集秦皇岛市妇幼保健院病理科2010年1月至2017年12月存档的子宫内膜病变石蜡标本, 参照2014年WHO子宫内膜增生性病变分类标准^[3], 共筛选出76例EC, 58例EIN, 107例BHE和31例PE。所有标本经4%中性甲醛固定, 梯度乙醇脱水, 常规石蜡包埋。苏木精伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色, 光学显微镜观察。所有病例经2位经验丰富的病理医生复诊, 诊断无异议。患者术前均未接受激素治疗或放、化疗。

1.2 方法

兔抗人PAX-2多克隆抗体(即用型)、DAB显色液及免疫组织化学染色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。免疫组织化学染色用4 μm 切片, 采用EnVision二步法, 操作按试剂盒说明书进行。以磷酸盐缓冲液代替一抗作阴性对照, 用正常宫颈内膜腺体作阳性对照。

1.3 结果判定

PAX-2表达于细胞核, 呈淡黄、棕黄或黄褐色。染色结果判定参照文献[4-6]的标准进行。高倍镜下计数500个腺上皮细胞, >90%细胞着色为正常表达, $\leq 90\%$ 细胞着色为表达缺失(包括完全缺失: 0%细胞着色; 部分缺失: 1%~60%细胞着色; 少许缺失: 61%~90%细胞着色)。

1.4 统计学处理

用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。组间计数资料的比较采用卡方检验, 设检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PAX-2在正常增殖期子宫内膜、良性子宫内膜增生、子宫内膜上皮内瘤变和子宫内膜样癌组织中均有不同程度的表达, 定位于细胞核(表1, 2; 图1)。PAX-2在上述4组病变组织中的正常表达率逐渐降低, 分别为77.4%(24/31), 7.5%(8/107), 1.7%(1/58), 0.0%(0/76); 表达缺失率逐渐升高, 分别为22.6%(7/31), 92.5%(99/107), 98.3%(57/58), 100.0%(76/76), 差异均有统计学意义($\chi^2=142.512$, $P<0.01$; 表1)。与正常增殖期子宫内膜相比, 良性子宫内膜增生、子宫内膜上皮内瘤变和子宫内膜样癌组织中PAX-2表达缺失率均有显著性增高, 差异有统计学意义(表2)。在子宫内膜增生性病变中, 从良性子宫内膜增生-子宫内膜上皮内瘤变-子宫内膜样癌, 随着病变程度的加重, PAX-2的表达缺失率也逐渐提高, 但子宫内膜上皮内瘤变和良性子宫内膜增生组织中PAX-2的表达差异无统计学意义($P=0.232$), 子宫内膜上皮内瘤变和子宫内膜样癌组织中PAX-2的表达差异无统计学意义($P=0.433$, 表2)。

表1 PAX-2在子宫内膜病变中的表达

Table 1 PAX-2 expression in endometrial lesions

组别	n	正常表达/[例(%)]	表达缺失/[例(%)]			χ^2	P
			少许缺失	部分缺失	完全缺失		
PE	31	24 (77.4)	6 (19.4)	1 (3.2)	0 (0.0)	142.512	<0.01
BHE	107	8 (7.5)	8 (7.5)	38 (35.5)	53 (49.5)		
EIN	58	1 (1.7)	1 (1.7)	14 (24.1)	42 (72.4)		
EC	76	0 (0.0)	5(6.6)	16 (21.1)	55 (72.4)		
总计	272	33	20	69	150		

表2 PAX-2在各子宫内膜病变组中的表达比较(P值)

Table 2 Differences of PAX2 expression among the 4 groups of endometrial lesions (P value)

组别	PE	BHE	EIN	EC
PE	1.000	<0.01	<0.01	<0.01
BHE		1.000	0.232	0.022
EIN			1.000	0.433
EC				1.000

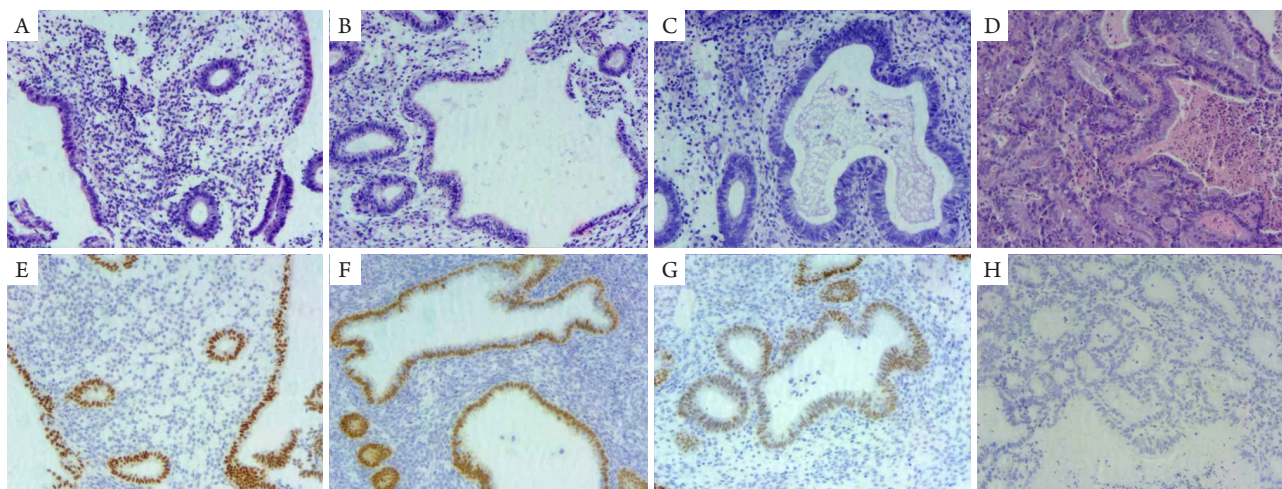


图1 PAX-2在子宫内膜增生性病变和子宫内膜样腺癌中的表达

Figure 1 PAX-2 expression in endometrial hyperplastic lesions and endometrioid carcinomas

(A)增殖期子宫内膜组织(HE, $\times 100$); (B)良性子宫内膜增生组织(HE, $\times 100$); (C)子宫内膜上皮内瘤变组织(HE, $\times 100$); (D)子宫内膜样癌组织(HE, $\times 100$); (E)PAX-2在增殖期子宫内膜组织中的正常表达(EnVision, $\times 100$); (F)PAX-2在良性子宫内膜增生组织中的少许缺失表达(EnVision, $\times 100$); (G)PAX-2在子宫内膜上皮内瘤变组织中的部分缺失表达(EnVision, $\times 100$); (H)PAX-2在子宫内膜样癌组织中的完全缺失表达(EnVision, $\times 100$)。

(A) Proliferative endometrium tissue (HE, $\times 100$); (B) Hyperplastic endometrium tissue (HE, $\times 100$); (C) Endometrioid intraepithelial neoplasia tissue (HE, $\times 100$); (D) Endometrioid carcinoma tissue; (E) Normal expression of PAX2 in proliferative endometrium (EnVision, $\times 100$); (F) Minimal loss expression of PAX2 in benign hyperplastic endometrium (EnVision, $\times 100$); (G) Partial loss expression of PAX2 in endometrioid intraepithelial neoplasia (EnVision, $\times 100$); (H) Complete loss expression of PAX2 in endometrioid carcinoma (EnVision, $\times 100$).

3 讨论

子宫内膜样癌是女性生殖道常见的恶性肿瘤,其发生遵循正常子宫内膜-良性子宫内膜增生-子宫内膜上皮内瘤变-子宫内膜样癌的过程^[1]。子宫内膜样癌主要依靠病理诊断,早期诊断可以使患者及时得到合理治疗,从而改善患者的预后。在病理诊断工作中,子宫内膜样癌和子宫内膜增生性病变的鉴别、特别是和子宫内膜上皮内瘤变的鉴别,单纯从组织病理学诊断上,由于受主观性影响,诊断结果往往不一致,这给病理医生带来很大的挑战。因此,寻找可靠的免疫组织化学标志物,协助子宫内膜样癌的鉴别诊断,具有重要的意义。

PAX基因是普遍存在于动物体内的进化相对保守的基因家族,共有9个家族成员,PAX-1-PAX-9^[7]。作为PAX家族成员之一,PAX-2定位于染色体10q22.1-24.3,编码一个成对结构域、八聚体以及部分同源结构域,在胚胎发育和器官形成中,对细胞分化、细胞增殖、凋亡起着重要的调控作用。参与中枢神经系统、眼、耳和泌尿、生殖道的正常发育,在苗勒管来源的上皮组织表达,包括输卵管、子宫颈、子宫体等^[8]。

关于PAX-2在子宫内膜样癌和子宫内膜增生性病变中的研究结果不一致。Monte等^[9]研究发现:随着子宫内膜增生程度的加重,PAX-2蛋白的表达率逐渐降低,表达缺失率逐渐升高。PAX-2蛋白在正常增殖期子宫内膜、子宫内膜上皮内瘤变和子宫内膜腺癌中的表达缺失率分别为36%,71%和77%。Allison等^[6]和Joiner等^[10]也取得了相似的结果,即PAX-2蛋白在正常子宫内膜组织中高表达,从正常子宫内膜-良性子宫内膜增生-子宫内膜上皮内瘤变-子宫内膜样癌,随着子宫内膜增生程度加重到恶变为子宫内膜样癌的过程中,PAX-2蛋白的表达逐渐降低,表达缺失率逐渐升高。而Kahraman等^[11]则取得了相反的结果,发现子宫内膜癌中PAX-2蛋白的表达高于伴有非典型增生的复杂性增生,后者高于无非典型增生的复杂性增生,因此认为PAX-2基因是一种原癌基因,在子宫内膜癌的发生发展过程中起重要作用。尚立娜等^[12]和王冬等^[13]的研究结果与此类似。即PAX-2蛋白在子宫内膜样癌中高表达显著高于子宫内膜上皮内瘤变,在正常子宫内膜组织中低表达,甚至不表达。

本研究发现:从良性子宫内膜增生不断恶变为子宫内膜样癌的过程中,随着子宫内膜增生病

变程度的加重,PAX-2的正常表达率逐渐降低,表达缺失率逐渐升高,差异有统计学意义;与以往研究结果基本一致。这表明PAX-2的表达缺失和子宫内膜的增生、癌变有密切的联系。与正常子宫内膜比较,PAX-2在良性子宫内膜增生、子宫内膜上皮内瘤变和子宫内膜样癌中的表达均显著降低。从良性子宫内膜增生开始,即出现了PAX-2表达显著降低,表明PAX-2的表达缺失也是子宫内膜癌变的早期事件。而且,PAX-2在子宫内膜上皮内瘤变和子宫内膜样癌中的表达没有显著差异,这说明PAX-2表达缺失在子宫内膜上皮内瘤变进一步恶变为癌的过程中可能不发挥作用。推测其可能的机制是,PAX2在正常的子宫内膜组织阳性表达可能与子宫内膜具有不断的增生修复有关。PAX2在子宫内膜癌中的表达缺失提示其参与子宫内膜癌的发生,其机制可能为子宫内膜是苗勒器官源性组织,PAX2在维持苗勒器官发育成熟过程至关重要,子宫内膜又具有周期性脱落、再生修复的特征,需要PAX2诱导调控,PAX2的表达缺失导致正常子宫内膜生长、分化的调控的异常而导致癌的发生^[5,14]。

本研究发现:在正常增殖期子宫内膜组织中即出现PAX-2表达缺失,但只有少许缺失和部分缺失,未检出完全缺失,而在良性子宫内膜增生、子宫内膜上皮内瘤变和子宫内膜样癌中都出现了高频率的PAX-2完全缺失,这说明单纯的PAX-2表达缺失不能作为鉴别正常增殖期子宫内膜和子宫内膜增生性病变(包括良性子宫内膜增生、子宫内膜上皮内瘤变和子宫内膜样癌)的标志物。但PAX-2完全缺失可以作为子宫内膜增生性病变的标志物,因为正常子宫内膜组织中未见PAX-2完全缺失。

综上所述,PAX-2表达缺失参与子宫内膜样癌的发生,而且是其早期事件。PAX-2表达缺失不能作为子宫内膜增生性病变的标志物,但完全缺失可以作为标志物。PAX-2如何参与子宫内膜样癌中的发生;如何更精确地量化PAX-2表达,以便更好的协助子宫内膜样癌的诊断与鉴别诊断,这均有待于进一步的研究。

参考文献

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
2. Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2013 [J]. *Cancer Lett*, 2017, 401: 63-71.

3. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs[M]. Lyon: IARC, 4th Edition, 1014, 125-130.
4. 徐中海. Pax-2蛋白在子宫内膜癌中的表达及其临床意义[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2017, 34(4): 15-17.
XU Zhonghai. Expression of Pax-2 protein in endometrial carcinoma and its clinical significance[J]. Journal of Hubei University for Nationalities. Medical Edition, 2017, 34(4): 15-17.
5. 孟轶婷, 马东林, 李莉, 等. PAX-2和PTEN在子宫内膜病变中的表达及其与子宫内膜上皮内瘤变的相关性[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(1): 27-31.
MENG Yiting, MA Donglin, LI Li, et al. Expression of Pax-2 and PTEN in endometrial lesions and their correlation with endometrial intraepithelial neoplasia[J]. Cancer Research and Clinic, 2017, 29(1): 27-31.
6. Allison KH, Upson K, Reed SD, et al. PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia[J]. Int J Gynecol Pathol, 2012, 31(2): 151-159.
7. 朱颖, 叶琇锦. PAX2基因与肿瘤关系的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2015, 30(3): 295-298.
ZHU Ying, YE Xiujin. The update on the relation between PAX2 and tumor[J]. Journal of Practical Oncology, 2015, 30(3): 295-298.
8. 杨达荣, 杨柳. PAX2在女性生殖系统肿瘤中的表达及其临床意义[J]. 医药前沿, 2014, 16, 352-353.
YANG Darong, YANG Liu. Expression of PAX2 in the neoplasms of female reproduction system and its clinical significance[J]. Journal of Frontiers of Medicine, 2014, 16, 352-353.
9. Monte NM, Webster KA, Neuberg D, et al. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70(15): 6225-6232.
10. Joiner AK, Quick CM, Jeffus SK. Pax2 expression in simultaneously diagnosed WHO and EIN classification systems[J]. Int J Gynecol Pathology, 2015, 3(1): 40-46.
11. Kahraman K, Kiremitci S, Taskin S, et al. Expression pattern of PAX2 in hyperplastic and malignant endometrium[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(1): 173-178.
12. 尚立娜, 刘玮, 李波, 等. PAX2在I型子宫内膜癌及其癌前病变中的表达及意义[J]. 甘肃医药, 2015, 34(5): 324-327.
SHANG Lina, LIU Wei, LI Bo, et al. Expression and significance of PAX2 in type I endometrial carcinoma and precancers[J]. Gansu Medical Journal, 2015, 34(5): 324-327.
13. 王冬, 崔俊琪, 马爱国, 等. P16、P63、PAX-2在子宫内膜癌中的作用及临床意义[J]. 中国生育健康杂志, 2015, 25(Z1): 35-37.
WANG Dong, CUI Junqi, MA Aiguo, et al. Expression and significance of P16, P63, and PAX2 in endometrial carcinoma[J]. Chinese Journal of Reproductivity Health, 2015, 25(Supple 1): 35-37.
14. 王肃静, 陆香凤, 黄炳臣, 等. 配对盒基因2和CD44基因在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 右江医学, 2016, 44(4): 388-382.
WANG Sujing, LU Xiangfeng, HUANG Bingchen, et al. Expression and significance of PAX2 and CD44 in endometrial carcinoma[J]. Youjiang Medical Journal, 2016, 44(4): 388-382.

本文引用: 陆春燕, 焦艳, 才秋敏, 贺红梅. PAX-2在子宫内膜增生性病变和I型子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 739-743. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.008

Cite this article as: LU Chunyan, JIAO Yan, CAI Qiumin, HE Hongmei. Expression of PAX2 in endometrial hyperplastic lesions and type I endometrial carcinomas and its significance[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(4): 739-743. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.008