

• 临床研究 •

子宫内膜癌 PPP2R5A 及 c-Myc 表达与预后的临床关系

福建中医药大学附属人民医院病理科 (福州 350004) 杨丽英 杨 直 杜 薇 庄良武¹ 高爱明 程世越

【摘 要】 目的 探讨 PPP2R5A 与 c-Myc 在子宫内膜癌 (EC) 中的表达, 确定两者表达强度及其与患者预后的临床关系。**方法** 运用免疫组织化学法检 I 型和 II 型子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生及正常增生期各 12 例中子宫内膜组织 PPP2R5A 与 C-myc 的表达, 分析 PPP2R5A、c-Myc 蛋白的表达强度与子宫内膜癌临床指标的关系及对子宫内膜癌预后的影响。**结果** PPP2R5A 在 II 型子宫内膜癌表达强度较其他 3 组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); I 型及不典型增生表达强度较正常增生期子宫内膜组织中表达稍强, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); c-Myc 在 II 型 EC 表达强度较其他 3 组强高, 与正常增生组和不典型增生组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与 I 型 EC 相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); I 型 EC 较正常增生组、不典型增生组表达高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); PPP2R5A 及 c-Myc 在 I 型和 II 型子宫内膜癌中的表达比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 子宫内膜癌组织中, PPP2R5A 表达与年龄、FIGO 分期、淋巴脉管间隙受侵、淋巴结转移情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与组织学分级比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); c-Myc 的表达与年龄、FIGO 分期比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与组织学分级、淋巴脉管间隙受侵、淋巴结转移情况比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** PPP2R5A 高表达和 c-Myc 高表达是影响子宫内膜癌临床进展和预后的独立因素, PPP2R5A 对子宫内膜癌特别是 II 型 EC 的预后和发展过程有一定的提示意义, c-Myc 在肿瘤细胞的发生发展过程中发挥着重要作用, 通过检测 PPP2R5A 和 c-Myc 的表达能够更加有效地评估子宫内膜癌患者的预后。

【关键词】 子宫内膜癌; PPP2R5A; c-Myc; 免疫组化**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2023)05-0001-04

Expression of PPP2R5A and c-Myc in endometrial cancer and clinical relationship with prognosis YANG Liying, YANG Zhi, DU Wei, ZHUANG Liangwu, GAO Aiming, CHENG Shiyue. Department of Pathology, People's Hospital affiliated to the Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350004, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression of PPP2R5A and c-Myc in endometrial cancer (EC), and to identify the relationship between the expression of PPP2R5A and c-myc and prognosis. **Methods** The expression of PPP2R5A and c-myc in 12 cases of type I and 12 cases of type II endometrial cancer, 12 cases of atypical hyperplasia of endometrium and 12 cases of normal endometrium were detected by immunohistochemistry, the relationship between the expression of PPP2R5A and c-Myc protein and the clinicopathological parameters of endometrial cancer was analyzed. **Results** The expression of PPP2R5A in type II EC was stronger than that in the other three groups, and the expression of PPP2R5A in type I and atypical hyperplasia was stronger than that in normal endometrium, but there was no statistical significance; The expression of c-Myc in type II EC was stronger than that in the other three groups, and had statistical significance compared with normal and atypical hyperplasia groups, but had no statistical significance compared with type I EC; The expression of type I EC was significantly higher than that of normal and atypical hyperplasia groups; There was no significant difference in the expression of PPP2R5A and c-Myc between Type I and Type II endometrial cancer; The expression of PPP2R5A was not correlated with age, Figo stage, lymphatic space invasion and lymph node metastasis, there was significant correlation with histological grade; The expression of c-Myc was not correlated with age and FIGO stage, there were significant differences with histological grade, lymphatic vessel space invasion and lymph node metastasis. **Conclusion** The high expression of PPP2R5A and c-Myc is an independent factor affecting the clinical progression and prognosis of endometrial cancer. PPP2R5A may have some implications for the prognosis and development of endometrial cancer, especially type II EC, c-Myc also plays an important role in the development of tumor cells, and the detection of the expression of PPP2R5A and c-Myc can more effectively evaluate the prognosis of endometrial cancer patients.

【Key words】 endometrial cancer; PPP2R5A; c-Myc; immunohistochemistry

基金项目: 福建省教育厅中青年教师教育科研项目 (科技类) (JAT190256)

¹ 福建中医药大学附属人民医院妇科

子宫内膜癌 (EC) 是女性生殖道常见三大恶性肿瘤之一, 在女性生殖道恶性肿瘤中占到 20%~30%, 甚至超过宫颈癌的发病率^[1-2]。c-Myc 是人髓样原癌基因 Myc 家族的一员, 在子宫内膜癌中出现高表达, 且表达的高低与淋巴结转移呈相关性^[3]。PPP2R5A 是调节性 B 亚基家族的一个重要成员, 可调节蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 的活性, PPP2R5A 基因异常可发生在在子宫内膜癌中^[4], 但 EC 是否出现 PPP2R5A 蛋白表达及是否通过调节 c-Myc 来起作用较少报道; 因此, 本课题旨在研究 PPP2R5A 与 c-Myc 在子宫内膜癌中的表达, 分析两者表达强度与临床的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择我院妇科 2012 年 8 月至 2022 年 3 月的手术患者 48 例, 其中 I 型子宫内膜癌、II 型子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生及正常增生期子宫内膜各 12 例。I 型子宫内膜癌患者年龄 42~68 岁, 平均 (57.8±7.5) 岁; II 型子宫内膜癌患者年龄 48~78 岁, 平均 (59.1±9.5) 岁; 子宫内膜不典型增生患者年龄 43~67 岁, 平均 (51.9±7.2) 岁; 正常增生期者 43~66 岁, 平均 (50.9±5.7) 岁, 4 组年龄比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。入选标准: 手术前均未行化疗、放疗或生物免疫治疗等; 经病理诊断明确的子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生及因子宫肌瘤 (年龄>40 岁) 行子宫切除术子宫内膜增生期的患者; 完整的临床病理资料; 后续随访可配合。排除标准: 合并其他恶性肿瘤。本研究获得医院伦理委员会批准通过, 且所有受试者均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法:

1.2.1 组织标本 HE 染色: 所有手术标本经 10% 中性福尔马林充分固定, 石蜡包埋, 常规切片, HE 染色, 显微镜观察。抗体 c-Myc 和 PPP2R5A

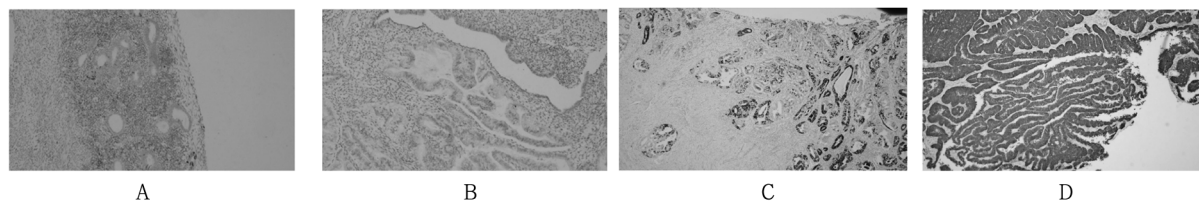
分别购自美国 Santa Cruz Biotechnology 公司和美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 免疫组化应用 Roche 公司 Multimer 检测细胞抗体的表达。以 PBS 替代一抗作为阴性对照, 以卵巢癌作为阳性对照。

1.2.2 结果判断: PPP2R5A 表达以细胞质内呈黄色或棕黄色颗粒为阳性细胞, c-Myc 表达以细胞核呈黄色或棕黄色颗粒为阳性。采用 Fromowitz 综合计分法进行双盲半定量观察分析。在高倍镜下随机选择 5 个视野, 每个视野细胞计算数为 200 个。按染色强度: 无阳性着色为 0 分, 浅黄色视为 1 分, 棕黄色计视为 2 分, 棕褐色视为 3 分。按阳性细胞数: 0 分, 阳性细胞数≤5%; 1 分, 5%<阳性细胞数≤25%; 2 分, 26%<阳性细胞数≤50%; 3 分: 51%<阳性细胞数≤75%; 4 分, 阳性细胞数>75%。两次计分结果相乘的总分为表达强度: 0 分设为阴性, 1~4 分为低表达, 5 分以上为高表达。

1.3 统计学分析: 应用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。c-Myc 和 PPP2R5A 在各组中的表达采用非参数秩和检验 (Kruskal-Wallis *H* 秩和检验), 两者表达与临床指标间的关系采用多元线性回归分析; c-Myc 和 PPP2R5A 表达之间的相关性采用 Spearman 相关分析; 所有的检验均为双侧检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PPP2R5A 表达强度比较: PPP2R5A 细胞质内呈黄色或棕黄色颗粒的表达, II 型高表达 100% (12/12), I 型均为低表达, II 型 EC 表达强度较其他 3 组强, 差异有统计学意义 (P<0.05); I 型及不典型增生组表达强度较正常增生期子宫内膜组表达稍强, 差异无统计学意义 (P>0.05); 正常增生组与非典型增生组比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。见图 1。



注: A, 正常子宫内膜; B, 不典型增生组; C, I 型子宫内膜癌组; D, II 型子宫内膜癌组 (浆液性癌)。

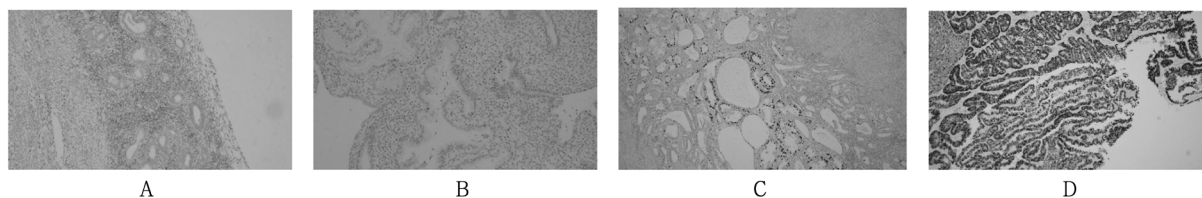
图 1 子宫内膜 PPP2R5A 表达免疫组化图 (×100)

2.2 c-Myc 表达强度比较: c-Myc 细胞核呈黄色或

棕黄色颗粒表达, II 型高表达 83.3% (10/12), I

型均为低表达；Ⅱ型 EC 表达强度较其他 3 组强，与正常增生组和不典型增生组相比，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，与Ⅰ型 EC 相比，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；Ⅰ型 EC 较正常增生组、不典型

增生组表达高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；正常增生组与非典型增生组表达比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 2。



注：A，正常子宫内膜；B，不典型增生组；C，Ⅰ型子宫内膜癌组；D，Ⅱ型子宫内膜癌组（浆液性癌）。

图 2 子宫内膜 c-Myc 表达免疫组化图 ($\times 100$)

2.3 PPP2R5A、c-Myc 表达与子宫内膜癌的临床关系：PPP2R5A 及 c-Myc 在Ⅰ型和Ⅱ型子宫内膜癌中的表达采用 Spearman 相关分析，无相关性 ($P > 0.05$)。子宫内膜癌组织中，PPP2R5A 表达与年龄、FIGO 分期、淋巴脉管间隙受侵、淋巴结转移情况比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，组织学分级分化越差 PPP2R5A 表达越高，差异有

统计学意义 ($P = 0.001$)；c-Myc 的表达与年龄、FIGO 分期比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，与组织学分级、淋巴脉管间隙受侵、淋巴结转移情况比较，组织分级越高表达越高 ($P = 0.005$)；在出现淋巴脉管间隙受侵、淋巴结发生转移患者中高表达率均显著高于淋巴结未发生转移及淋巴脉管间隙未受侵的患者 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PPP2R5A、c-Myc 表达与子宫内膜癌的临床关系

临床指标	PPP2R5A				c-Myc			
	β	SE	t 值	P 值	β	SE	t 值	P 值
常量	-9.984	8.373	-1.192	0.251	-5.627	5.936	-0.948	0.357
年龄	0.034	0.072	0.473	0.643	0.023	0.051	0.442	0.664
组织学分级	2.448	0.626	3.912	0.001	1.464	0.444	3.299	0.005
FIGO 分期	0.196	1.266	0.155	0.879	0.299	0.898	0.333	0.743
浸润深度	-1.484	1.519	-0.977	0.343	-1.374	1.076	-1.276	0.220
宫颈间质浸润	-0.513	2.396	-0.214	0.833	0.356	1.699	0.210	0.837
淋巴脉管间隙受侵	-0.472	1.694	-0.279	0.784	-2.890	1.201	-2.407	0.029
淋巴结转移	5.650	3.147	1.795	0.092	6.312	2.231	2.830	0.012

3 讨论

根据临床特征与生物学行为将子宫内膜癌分为Ⅰ型和Ⅱ型，其中Ⅰ型为雌激素依赖型，主要为子宫内膜样癌，少量为黏液性癌；Ⅱ型为非雌激素依赖型，主要为浆液性癌、透明细胞癌及癌肉瘤。目前子宫内膜癌的标准治疗方法都是手术，必要时进行辅助治疗，该治疗方案对于Ⅰ型 EC 治疗效果良好，但是Ⅱ型 EC，组织级别高，在诊断时癌症已经扩散到子宫外通常不能选择手术，常规的化学和放射治疗疗效不理想，总体存活率通常低于 30%^[5]。目前，对Ⅱ型的靶向治疗研究尤为重要，以便为患者提供更多适当的治疗选择。

蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 是一种丝氨酸/苏氨

酸磷酸酶，由支架 A-亚基，催化 C-亚基和调节性 B 亚基，在整个过程中，A 亚基可作为高度灵活的支架蛋白来促进蛋白相互作用和形成三聚体，而调节性 B 亚基家族特别调节 PP2A 的活性，它的一个重要成员是 B56 α ，也称为 PPP2R5A^[6]。PPP2R5A 参与了许多与肿瘤相关的信号通路，PPP2R5A 的突变、异常表达和功能低下可能促进肿瘤的发生和发展，尽管 PPP2R5A 通常起着抑癌作用，但是 PPP2R5A 的高表达和功能亢进也可能与癌症有关^[7]。

结合本文，PPP2R5A 在Ⅱ型 EC 表达较其他 3 组表达高；而Ⅰ型 EC 及子宫内膜不典型增生表达较正常增生期子宫内膜组织中表达高；提示

PPP2R5A 参与 II 型 EC 疾病的发生发展,有望成为 II 型 EC 潜在靶向治疗研究方向并可推测肿瘤的预后。PPP2R5A 的表达与年龄、FIGO 分期、淋巴脉管间隙受侵、淋巴结转移情况无相关性,与组织学分级有相关性,分化越差 PPP2R5A 表达越高。如今,随着早期诊断技术的提高,大多数子宫内膜癌患者能在早期发现并得到有效治疗。但是依然有部分患者未能在早期及时发现并治疗,肿瘤转移和侵袭成为造成子宫内膜癌患者死亡的主要原因^[8-10]。FIGO 分期、淋巴脉管间隙受侵、淋巴结转移情况是与肿瘤侵袭转移相关的临床指标。据此推测,PPP2R5A 的高表达与子宫内膜癌的侵袭及转移无相关性;但在不同组织学分级时有统计学差异,说明可能对子宫内膜癌特别是 II 型 EC 的预后和发展过程有一定的提示意义。

c-Myc 是人髓样原癌基因 Myc 家族的一员,也是转录蛋白的一种,通过特异性与 DNA 结合,起到调控肿瘤组织中相关的基因表达^[11];根据人类蛋白质图谱,c-Myc 的高表达导致子宫内膜癌患者的生存概率较低。康朋朋等^[3]报道 c-Myc 在子宫内膜癌中出现高表达,且表达的高低与淋巴结转移有关。c-Myc 的致癌性与其稳定性有关,细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 可以使 c-Myc 第 62 位丝氨酸的发生磷酸化使其稳定性增强,而第 58 位苏氨酸对 c-myc 的正常降解至关重要。

本文中 c-Myc 在 I 型 EC、II 型 EC 组织中表达均较正常增生期子宫内膜、子宫内膜不典型增生高,I 型 EC 和 II 型、正常增生期子宫内膜和子宫内膜不典型增生两组之间比较,差异无统计学意义。c-Myc 的表达与年龄、FIGO 分期无相关性,与组织学分级、淋巴脉管间隙受侵、淋巴结转移情况有相关性,组织分级越高表达越高;在出现淋巴脉管间隙受侵、淋巴结发生转移患者中高表达率均显著高于淋巴结未发生转移及淋巴脉管间隙未受侵的患者。故而推测 c-Myc 的表达越高,提示侵袭性越强,淋巴结更易出现癌转移,预后越差。c-Myc 在子宫内膜癌中表达上调,与组织学分级、淋巴脉管间隙受侵、淋巴结转移情况有相关性,这与其他学者的研究结果大致一致,再次验证 c-Myc 在肿瘤细胞的发生发展过程中发挥着重要作用,对患者的预后具有显著影响。

综上,PPP2R5A 高表达和 c-Myc 高表达是影响子宫内膜癌临床进展和预后的独立因素,PPP2R5A 对子宫内膜癌特别是 II 型 EC 的预后和

发展过程有一定的提示意义,c-Myc 在肿瘤细胞的发生发展过程中也发挥着重要作用,通过检测 PPP2R5A 和 c-Myc 的表达能够更加有效地评估子宫内膜癌患者的预后。此外,本次研究病例数有限,下一步可扩大标本量和长期随访来继续验证,并深入探讨 PPP2R5A 的激活通路,是否通过调节 ATM/ATR 信号通路促进子宫内膜癌的发生发展,为 II 型子宫内膜癌的治疗提供潜在的研究方向。

参考文献

- [1] 李小毛,杨晓辉,叶辉霞,等.早期子宫内膜癌患者腹水细胞学检查阳性的危险因素及其对预后的影响[J].实用妇产科杂志,2015,31(8):591-595.
- [2] Shi Z M, Liu Y N, Fu B, et al. Expression profile of eukaryotic translation initiation factor and matrix metalloproteinase 9 in endometrial cancer tissue[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(4): 1053-1059.
- [3] 康朋朋,刘洪博,张红,等. TRβ1、β-catenin 和 C-myc 在子宫内膜腺癌组织中的表达及临意义[J]. 临床肿瘤学志, 2019, 24(10): 903-907.
- [4] Virshup D M, Shenolikar S. From promiscuity to precision: protein phosphatases get a makeover[J]. Mol. Cell, 2009, 33(5): 537-545.
- [5] Remmerie M, Janssens V. PP2A: a promising biomarker and therapeutic target in endometrial cancer[J]. Front Oncol, 2019(9): 462.
- [6] Mei C, Sun Z E, Tan L M, et al. eIF3a-PPP2R5A-mediated ATM/ATR dephosphorylation is essential for irinotecan-induced DNA damage response[J]. Cell Prolif, 2022, 55(4): e13208.
- [7] Wen S Y, Li C H, Zhang Y L, et al. Rictor is an Independent prognostic factor for endometrial carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(5): 2068-2078.
- [8] Wang L, Jiang Q, Hua S, et al. High nuclear expression of HDGF correlates with disease progression and poor prognosis in human endometrial carcinoma[J]. Dis Markers, 2014, 2014: 298795.
- [9] Nicolaije K H, Ezendam N P, Vos M C, et al. Follow-up practice in endometrial cancer and the association with patient and hospital characteristics: a study from the population-based PROFILES registry[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(2): 324-331.
- [10] Lui G Y L, Grandori C, Kemp C J, et al. CDK12: an emerging therapeutic target for cancer[J]. J Clin Pathol, 2018, 71(11): 957-962.
- [11] Liu L, Zhang J, Yang X, et al. SALL4 as an epithelial-mesenchymal transition and drug resistance inducer through the regulation of c-Myc in endometrial cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138515.