

Cables 在子宫内膜癌中的表达缺失及意义

郑学民, 马艳培, 王 敏

(濮阳市人民医院, 河南 濮阳 457000)

摘 要: [目的] 探讨 Cables 在子宫内膜癌组织中的表达及意义。[方法] 免疫组化法检测 79 例子宫内膜癌患者组织中 Cables 的表达, 并进行生存分析。[结果] Cables 在子宫内膜癌中表达缺失与患者年龄、TNM 分期、肿瘤分化、淋巴转移无显著相关性, 但与复发有显著相关性 ($r=0.231, P=0.042$)。COX 比例风险回归分析显示 Cables 是子宫内膜癌预后的独立影响因素 ($P=0.024$)。相比 Cables 阳性表达患者, Cables 表达缺失的患者复发率高, 中位生存期明显缩短 (22 个月 vs 45 个月, $P<0.01$)。[结论] Cables 参与了子宫内膜癌的发生发展过程, 是子宫内膜癌患者独立的预后影响因素。

关键词: 子宫内膜癌; Cables; 复发; 预后

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)01-0048-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.01.B011

Loss Expression of Cables in Endometrial Cancer and Its Significance

ZHENG Xue-min, MA Yan-pei, WANG Min

(People's Hospital of Puyang, Puyang 457000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression of Cables in endometrial cancer and its significance. [Methods] The expression of Cables in endometrial cancer tissues was detected immunohistochemically. And survival of the patients was analyzed. [Results] Loss expression of Cables wasn't significantly related to age, TNM stage, tumor differentiation and lymph node metastasis, but significantly correlated with tumor recurrence ($r=0.231, P=0.042$). Compared patients with positive Cables expression, the patients with negative Cables expression had a higher recurrence rate and a shortened medium survival (22 months vs. 45 months, $P<0.01$). COX regression analysis indicated that Cables was a significant independent prognostic factor ($P=0.024$). [Conclusion] Cables participates the carcinogenesis of endometrial cancer, and is a significant independent prognostic factor in patients with endometrial cancer.

Subject words: endometrial cancer; Cables; recurrence; prognosis

子宫内膜癌是妇科三大恶性肿瘤之一, 通常其 5 年生存率要比其它妇科肿瘤高; 但大约 80% 的子宫内膜癌侵袭力高, 容易转移, 生存率较低^[1]。为了更好地预测子宫内膜癌的预后, 有必要进一步寻找鉴定具有诊断和判断预后价值的肿瘤标志物。Cables 是一种细胞周期调节蛋白, 参与调控细胞增殖^[2], 近来发现 Cables 可能参与肿瘤的发生发展过程^[3-5], 在包括子宫内膜癌在内的一部分肿瘤组织中 Cables 表

达缺失^[2,4,6], 研究表明 Cables 表达缺失可能参与了子宫内膜癌的发生^[3], 但 Cables 表达缺失与子宫内膜癌的临床病理特征、复发及预后的关系尚不清楚。本研究采用免疫组化的方法检测子宫内膜癌组织中 Cables 的表达, 并探讨其临床病理意义。

1 资料与方法

1.1 资 料

本研究工作中正常子宫内膜组织来自于手术切除的良性子宫内膜组织, 该组织在收集及存储过程

通讯作者: 郑学民, 副主任医师, 学士; 河南省濮阳市人民医院妇产科, 河南省濮阳市华龙区胜利中路 252 号 (457000); E-mail: zhengxueming99@163.com

收稿日期: 2014-07-30; **修回日期:** 2014-08-25

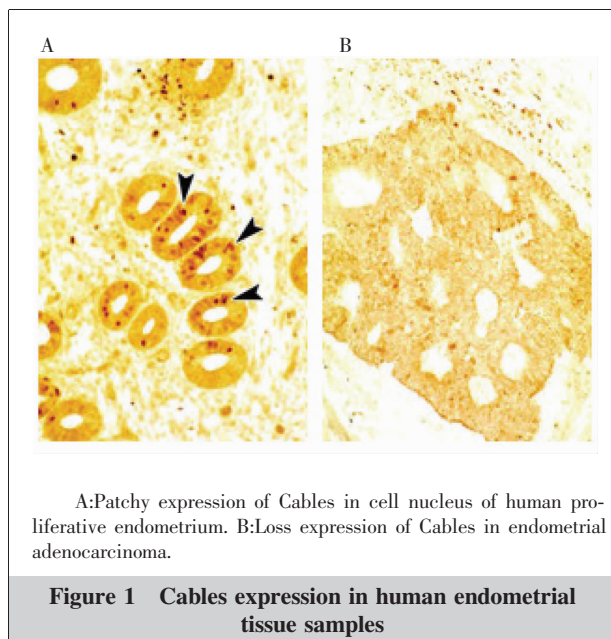
中没有收集患者信息;子宫内膜癌组织来自于 79 例 2002~2005 年在我院手术治疗的子宫内膜癌患者,经病理科确诊为子宫内膜癌,其中子宫内膜样腺癌 35 例,透明细胞癌 28 例,鳞癌 16 例。患者年龄为 42~67 岁,平均年龄为(58.4±6.8)岁。

患者出院后采用门诊或电话的方式随访至 2011 年 3 月。随访:患者术后每 3 个月进行 1 次影像学检查(包括彩超,CT 或者 MRI),如果怀疑肿瘤复发,再检测 CA125 水平,以判断肿瘤是否复发。本研究通过了我院医学伦理委员会的审查。

1.2 免疫组化

组织块经过福尔马林溶液固定,石蜡包埋,切片,切片厚度 4μm,贴于已经处理的玻片上,置于 70℃孵箱内 48h;切片经常规脱蜡、抗原修复、去内源性过氧化物酶及牛血清封闭后,每个样本滴加 50μl Cables 多克隆抗体(Abcam;货号 ab75535)4℃过夜,二抗 37℃孵育 30min,DAB 显色。

免疫组化判断:正常组织内,Cables 主要在细胞核内呈点状表达,而在子宫内膜癌组织的细胞核中 Cables 点状表达缺失(Figure 1)。



1.3 统计学处理

应用 SPSS13.0 进行统计学分析。Kendall'tau 法进行变量间相关性分析;Kaplan-Meier 法进行生存曲线绘制,使用 Log-rank 法对生存分析进行检验;COX 比例风险回归模型分析评估独立的预后因素; $P<0.05$ 认为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 Cables 表达与临床病理特征的关系

在检测的病理样本中,65.8%的子宫内膜癌患者 Cables 表达缺失。Cables 主要在子宫内膜细胞的细胞核中表达,在增殖期的子宫内膜呈片状的表达(Figure 1A),在子宫内膜癌组织中表达是缺失的(Figure 1B)。子宫内膜癌复发率和 Cables 表达状态之间有显著相关性(Table 1; $r=0.231$, $P=0.042$),与 Cables 表达阳性的患者比较,Cables 表达缺失的患者的复发率显著增高。Cables 表达状态与子宫内膜癌其他临床病理特征之间没有明显关系(Table 1; $P>0.05$)。

Table 1 Relationship between Cables expression and clinicopathological factors

Factors	Cables expression		P
	-	+	
Age(years old)			
<60	22	14	0.426
≥60	30	13	
Tumor differentiation			
High	28	12	0.431
Low/Medium	24	15	
TNM stage			
I + II	34	18	0.954
III + IV	18	11	
Lymph metastasis			
-	28	9	0.083
+	24	18	
Recurrence			
-	41	26	0.042
+	11	1	

2.2 Cables 表达与子宫内膜癌患者预后的关系

Cables 表达缺失的患者术后生存率显著低于 Cables 表达阳性的患者($P<0.01$),中位生存期也显著缩短(22 个月 vs 45 个月; $P<0.01$)(Figure 2)。对单因素分析结果(Table 2)中 P 值小于 0.05 的因素进行多因素 COX 比例风险回归分析,结果显示肿瘤分化程度,淋巴转移状态,TNM 分期和 Cables 表达状态是判断子宫内膜癌患者预后的一个重要的因子(Table 3; $P<0.05$)。

3 讨论

尽管跟其他妇科肿瘤相比,子宫内膜癌患者具有较高的 5 年生存率,但是大约 80%的子宫内膜癌

Table 2 Univariate COX analysis of prognostic factors in endometrial cancer patients

Variables	B	df	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
Age	0.493	1	0.058	0.640	0.896~2.972
Tumor differentiation	1.840	1	0.004	6.294	2.286~26.031
Lymph metastasis	2.353	1	0.018	10.521	4.538~30.568
TNM stage	0.879	1	0.036	2.408	1.327~4.394
Cables	0.658	1	0.016	2.343	0.719~10.659

Table 3 Multivariate COX analysis of prognostic factors in endometrial cancer patients

Variables	B	df	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
Tumor differentiation	1.102	1	0.044	9.169	1.057~79.526
Lymph metastasis	0.938	1	0.024	8.366	1.332~52.557
TNM stage	0.973	1	0.022	2.647	1.147~6.501
Cables	1.052	1	0.024	10.669	1.357~83.886

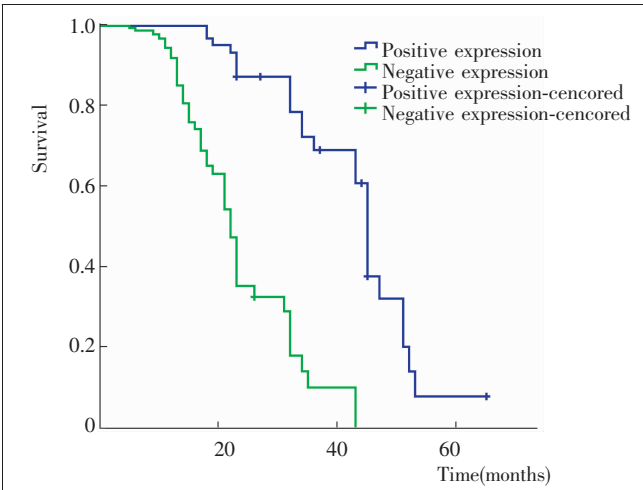


Figure 2 Survival curves of patients with different Cables expression status

的侵袭性高,容易转移,因而总体生存率较低^[6]。因此为了更好地预测子宫内膜癌患者的结局,有必要寻找敏感特异的预后生物标记分子。

周期素依赖性激酶(CDKs)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,可以调节细胞周期进程。CDK功能的改变可以导致癌症的发生。CDK的相互作用蛋白,如p16、p21,都是肿瘤抑制基因或者其下游靶分子,这些分子在很多人类原发肿瘤中表达是缺失的^[2,7]。在CDKs和像c-Abl、WEE1等非受体酪氨酸激酶之间,Cables是一种连接蛋白^[2,8,9],它可以增强WEE1对CDK2酪氨酸残基磷酸化,抑制CDK2活性,从而减慢细胞周期进程^[2]。在细胞系中过表达Cables可以抑制细胞增殖,并抑制裸鼠成瘤^[11]。Cables敲除的小鼠结肠癌发生概率大大增加^[5],3月龄时会发生早

期子宫内膜癌^[10,11]。临床病理标本研究显示,在结肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌、头颈鳞癌等癌组织中,Cables的表达都存在缺失的现象^[2,6,11]。在本研究中,应用免疫组化的方法检测了79例患者子宫内膜癌组织中Cables的表达,并分析了其表达与子宫内膜癌临床病理特征、复发及预后的关系。结果表明,在正常增殖期子宫内膜组织中,Cables在细胞核内片状表达,在子宫内膜癌组织中表达出现缺失。在检测的79例患者中,65.8%的患者Cables表达缺失,Cables表达缺失与子宫内膜癌临床病理特征之间没有显著相关性,但与子宫内膜癌复发有显著相关性,表达缺失的患者复发率高。单因素和多因素COX回归分析均表明Cables是子宫内膜癌的预后影响因素。Cables表达缺失患者预后较差,中位生存期显著缩短($P<0.01$)。

综上所述,Cables表达缺失可能参与了子宫内膜癌的发生发展过程,是子宫内膜癌的独立预后影响因素,可以作为判断子宫内膜癌预后的独立评价指标。

参考文献:

[1] Amant F,Moerman P,Neven P,et al. Endometrial cancer [J]. Lancet,2005,366(9484): 491-505.

[2] Wu CL,Kirley SD,Xiao H,et al. Cables enhances cdk2 tyrosine 15 phosphorylation by Wee1,inhibits cell growth,and is lost in many human colon and squamous cancers[J]. Cancer Res,2001,61(19): 7325-7332.

[3] Kirley SD,D'Apuzzo M,Lauwers GY,et al. The Cables gene on chromosome 18Q regulates colon cancer progression in vivo[J]. Cancer Biol Ther,2005,4(8): 861-863

[4] Sakamoto H,Friel AM,Wood AW,et al. Mechanisms of Cables 1 gene inactivation in human ovarian cancer development[J]. Cancer Biol Ther,2008,7(2): 180-188.

[5] Wang N,Guo L,Rueda BR,et al. Cables1 protects p63 from proteasomal degradation to ensure deletion of cells after genotoxic stress[J]. EMBO Rep,2010,11(8): 633-639.

[6] Zhai H,Karaayvaz M,Dong P,et al. Prognostic significance of miR-194 in endometrial cancer[J]. Biomark Res, 2013,1:12.

[7] Xiong Y,Hannon GJ,Zhang H,et al. p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases[J]. Nature,1993,366(6456):701-704.

[8] Yamochi T,Semba K,Tsuji K,et al. Ik3-1/Cables is a substrate for cyclin-dependent kinase 3 (cdk 3)[J]. Eur J Biochem, 2001,268(23): 6076-6082.

[9] Zukerberg LR,Patrick GN,Nikolic M,et al. Cables links Cdk5 and c-Abl and facilitates Cdk5 tyrosine phosphorylation,kinase upregulation,and neurite outgrowth[J]. Neuron,2000,26(3): 633-646.

[10] Zukerberg LR,DeBernardo RL,Kirley SD,et al. Loss of cables,a cyclin-dependent kinase regulatory protein,is associated with the development of endometrial hyperplasia and endometrial cancer[J]. Cancer Res,2004,64(1): 202-208.

[11] Dong Q,Kirley S,Rueda B,et al. Loss of cables,a novel gene on chromosome 18q,in ovarian cancer [J]. Mod Pathol,2003,16(9): 863-868.