

宫颈鳞状细胞癌组织中 p63 和 p40 的表达及其临床意义

胡小秋 郑琴 徐铖

[摘要] **目的** 探讨宫颈鳞状细胞癌组织中 p63 和 p40 的表达及其临床意义。**方法** 选择宫颈鳞状细胞癌组织标本 83 例,采用免疫组织化学染色法检测 p63 和 p40 的表达,分析 p63 和 p40 在宫颈鳞状细胞癌中的表达状况,并分析宫颈鳞状细胞癌组织中 p63 和 p40 表达与患者临床病理特征的关系以及二者之间的相关性。**结果** 在 83 例宫颈鳞状细胞癌组织中,呈 p63 弱阳性或阳性表达者 65 例,阳性率为 78.31%,呈 p40 弱阳性或阳性表达者 72 例,阳性率为 86.75%,二者均呈弱阳性或阳性表达者 53 例,阳性率为 63.86%,二者均呈阴性表达者 10 例,阴性率为 12.05%。不同年龄、部位的宫颈鳞状细胞癌患者组织中 p63 和 p40 的阳性表达无明显差异性(χ^2 分别=1.17、1.75、0.52、0.71, P 均>0.05),但不同肿瘤大小、临床分期、分化程度、肌层浸润深度及有无淋巴结转移、脉管浸润、宫旁浸润的患者组织中 p63 和 p40 的阳性表达存在显著性差异(χ^2 分别=5.72、23.14、13.10、43.40、53.99、61.36、62.43、6.57、33.73、7.36、35.85、35.87、22.13、50.02, P 均<0.05)。Pearson 相关性分析显示,宫颈鳞状细胞癌组织中 p63 与 p40 的表达水平呈正相关($r=0.96, P<0.05$)。**结论** p63 和 p40 在宫颈鳞状细胞癌组织中具有较高的阳性表达率,与患者的疾病恶性程度有关,且二者表达呈正相关。

[关键词] 宫颈癌; 鳞状细胞癌; p63; p40

Expressions and clinical significance of p63 and p40 in cervical squamous cell carcinoma HU Xiaoqi, ZHENG Qin, XU Cheng. Department of Obstetrics and Gynecology, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou Enze Hospital, Taizhou Enze Medical Center (Group), Taizhou 317000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the expressions and clinical significance of p63 and p40 in cervical squamous cell carcinoma. **Methods** The expressions of p63 and p40 in 83 cases of cervical squamous cell carcinoma were detected by immunohistochemical staining. The relationship between the expressions of p63 and p40 in cervical squamous cell carcinoma and the clinicopathological characteristics was analyzed. **Results** In 83 cases of cervical squamous cell carcinoma, 65 cases showed p63 weak positive or positive expression, the positive rate was 78.31%. Totally 72 cases showed p40 weak positive or positive expression, the positive rate was 86.75%. Totally 53 cases showed weak positive or positive expression, the positive rate was 63.86%. Both of p63 and p40 were negative in 10 cases, the negative rate was 12.05%. There was no significant difference in the expressions of p63 and p40 in different age and location of cervical squamous cell carcinoma ($\chi^2=1.17, 1.75, 0.52, 0.71, P>0.05$), but there were significant differences in the expressions of p63 and p40 in different tumor size, clinical stage, degree of differentiation, depth of myometrial invasion, lymph node metastasis, vascular invasion and parauterine invasion ($\chi^2=5.72, 23.14, 13.10, 43.40, 53.99, 61.36, 62.43, 6.57, 33.73, 7.36, 35.85, 35.87, 22.13, 50.02, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression level of p63 and p40 in cervical squamous cell carcinoma was positively correlated ($r=0.96, P<0.05$). **Conclusion** The p63 and p40 have a high positive expression rate in cervical squamous cell carcinoma, which is related to the malignant degree of the disease, and they have a positive correlation.

[Key words] cervical cancer; squamous cell carcinoma; p63; p40

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.001.007

作者单位: 317000 浙江台州, 浙江省台州医院、台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院妇产科(胡小秋、郑琴); 病理科(徐铖)

宫颈癌约占女性生殖器官恶性肿瘤的 50% 以上, 其中宫颈鳞状细胞癌约占宫颈癌的 75% ~ 80%

左右^[1]。中晚期宫颈鳞状细胞癌患者临床治疗效果及预后较差,而肿瘤细胞的浸润与转移是影响患者预后的关键因素。p63与肿瘤细胞的迁移密切相关^[2]。p40是鉴别宫颈鳞癌的一个重要标志物^[3],本次研究旨在探讨宫颈鳞状细胞癌组织中p63和p40的表达及其与宫颈鳞状细胞癌发生发展的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年6月至2020年6月期间台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院手术切除的宫颈鳞状细胞癌组织标本83例,年龄37~69岁,平均年龄(58.62±9.51)岁;临床分期:I期26例、II期35例、III期22例;分化程度:低分化28例、中分化34例、高分化21例;有淋巴结转移者27例。纳入标准为:①经病理检查首次确诊为宫颈鳞状细胞癌;②手术前未接受过放化疗治疗;③患者病历资料完整。排除标准为:①合并其他恶性肿瘤者;②手术前已接受过放化疗治疗者;③病历资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色法检测p63和p40的表达 将收集的石蜡包埋组织制成厚度为2 μm的石蜡切片,经常规脱蜡及水化后,浸泡于3%过氧化氢溶液中灭活10 min,再加入柠檬酸盐缓冲液加热至100 ℃,维持20 min左右,以进行抗原修复,磷酸盐缓冲液冲洗3次,待切片彻底冷却后,按照链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法组织化学试剂盒(由北京中杉金桥公司生产)说明书进行操作,5%羊血清室温孵育15 min,倾去,勿洗,滴加兔抗人p63和兔抗人p40抗体(由美国Cell Signaling Technology公司生产),4 ℃过夜,磷酸盐缓冲液冲洗3次,每次5 min,滴加生物素标记的羊抗兔二抗,37 ℃孵育

30 min,磷酸盐缓冲液冲洗3次,每次5 min,二氨基联苯胺显色5 min,经自来水充分冲洗后,使用苏木精复染,脱水、中性树脂封片。

1.2.2 免疫组织化学染色结果判定 免疫组织化学染色结果由2名病理科医生采用盲法进行判定。阳性结果判定标准:以细胞核着色为棕黄色至棕褐色染色为阳性细胞。在100倍放大视野下随机选取5个视野进行计数,其中阳性细胞染色强度分级:无色计0分、淡黄色计1分、棕黄色计2分、棕褐色计3分;阳性细胞数:<5%计0分、5%~25%计1分、26%~50%计2分、>50%计3分,将2项得分相乘作为标本免疫组织化学染色结果:0分为阴性,1~3分为弱阳性,≥4分为阳性。

1.3 评价指标 分析p63和p40在宫颈鳞状细胞癌中的表达状况,并分析宫颈鳞状细胞癌组织中p63和p40表达与患者临床病理特征的关系以及二者之间的相关性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.00统计学软件进行数据处理。计数资料采用 χ^2 检验;相关性采用Pearson相关性分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 p63和p40在宫颈鳞状细胞癌组织中的表达情况 在83例宫颈鳞状细胞癌组织中,呈p63弱阳性或阳性表达者65例,阳性率为78.31%,呈p40弱阳性或阳性表达者72例,阳性率为86.75%,二者均呈弱阳性或阳性表达者53例,阳性率为63.86%,二者均呈阴性表达者10例,阴性率为12.05%。p63和p40在宫颈鳞状细胞癌组织中表达见封三图1。

2.2 宫颈鳞状细胞癌组织中p63和p40表达与患者临床病理特征的关系见表1

表1 宫颈鳞状细胞癌组织中p63和p40表达与患者临床病理特征的关系/例(%)

指标	n	p63			p40		
		阴性	弱阳性	阳性	阴性	弱阳性	阳性
年龄							
≤60岁	31	8(25.81)	16(51.61)	7(22.58)	6(19.35)	14(45.16)	11(35.49)
>60岁	52	10(19.23)	23(44.23)	19(36.54)	5(9.62)	23(44.23)	24(46.15)
部位							
宫颈管内口	46	10(21.74)	19(41.30)	17(36.96)	5(10.87)	22(47.83)	19(41.30)
宫颈管外口	37	8(21.62)	20(54.06)	9(24.32)	6(16.21)	15(40.54)	16(43.25)
肿瘤大小							
<3 cm	49	14(28.57)	24(48.98)	11(22.45)	8(16.33)	26(53.06)	15(30.61)
≥3 cm	34	4(11.76)	15(44.12)	15(44.12)	3(8.83)	11(32.35)	20(58.82)

续表

表1 宫颈鳞状细胞癌组织中p63和p40表达与患者临床病理特征的关系/例(%)

指标	n	p63			p40		
		阴性	弱阳性	阳性	阴性	弱阳性	阳性
临床分期							
I期	26	11(42.30)	14(53.85)	1(3.85)	8(30.77)	18(69.23)	0
II期	35	7(20.00)	18(51.43)	10(28.57)	2(5.72)	16(45.71)	17(48.57)
III期	22	0	7(31.82)	15(68.18)	1(4.55)	3(13.64)	18(81.81)
分化程度							
低分化	28	1(3.57)	11(39.29)	16(57.14)	0	5(17.86)	23(82.14)
中分化	34	6(17.65)	22(64.70)	6(17.65)	5(14.71)	20(58.82)	9(26.47)
高分化	21	11(52.38)	6(28.57)	4(19.05)	6(28.57)	12(57.14)	3(14.29)
淋巴结转移							
有	27	0	5(18.52)	22(81.48)	0	2(7.41)	25(92.59)
无	56	18(32.15)	34(60.71)	4(7.14)	11(19.64)	35(62.50)	10(17.86)
肌层浸润深度							
<1/2	56	17(30.36)	36(64.28)	3(5.36)	10(17.86)	35(62.50)	11(19.64)
≥1/2	27	1(3.70)	3(11.11)	23(85.19)	1(3.70)	2(7.41)	24(88.89)
脉管浸润							
有	65	2(3.08)	37(56.92)	26(40.00)	3(4.61)	29(44.62)	33(50.77)
无	18	16(88.89)	2(11.11)	0	8(44.44)	8(44.44)	2(11.12)
宫旁浸润							
有	29	1(3.45)	3(10.34)	25(86.21)	2(6.90)	4(13.79)	23(79.31)
无	54	17(31.48)	36(66.67)	1(1.85)	9(16.67)	33(61.11)	12(22.22)

由表1可见,不同年龄、部位的宫颈鳞状细胞癌患者组织中p63和p40的阳性表达无明显差异性(χ^2 分别=1.17、1.75、0.52、0.71, P 均>0.05),但不同肿瘤大小、临床分期、分化程度、肌层浸润深度及有无淋巴结转移、脉管浸润、宫旁浸润的患者组织中p63和p40的阳性表达存在显著性差异(χ^2 分别=5.72、23.14、13.10、43.40、53.99、61.36、62.43、6.57、33.73、7.36、35.85、35.87、22.13、50.02, P 均<0.05)。

2.3 宫颈鳞状细胞癌组织中p63和p40表达的相关性 通过免疫组织化学染色评分计算出宫颈鳞状细胞癌组织中p63表达平均分为(2.08±0.58)分,p40表达平均分为(3.54±0.79)分,Pearson相关性分析显示,宫颈鳞状细胞癌组织中p63与p40的表达水平呈正相关($r=0.96, P<0.05$)。

3 讨论

近年来尽管随着宫颈癌早期筛查的广泛应用部分患者可以在发病早期即被发现,但宫颈鳞状细胞癌较易发生侵袭与转移^[4],因此,研究宫颈鳞状细胞癌浸润及转移的机制对于提高宫颈鳞状细胞癌

的临床诊治意义重大。

p63是p53家族中一员,其是调控表皮细胞进行早期分化的重要因素之一^[5],其作为宫颈鳞状细胞癌的免疫组织化学鉴别检测指标已得到部分学者们的认可。由于p63对宫颈鳞状细胞癌的诊断特异度和灵敏度并不十分理想^[6],因此,探寻其他更为有效的分子标志物显得尤为重要。p40是p63蛋白的一种亚型,其在标记鳞状上皮时具有较高的特异性^[7]。因此,本次研究分析了宫颈鳞状细胞癌组织中p63和p40的表达,结果显示,在83例宫颈鳞状细胞癌组织中,p40的阳性率(86.75%)高于p63的阳性率(78.31%),且二者均呈弱阳性或阳性表达者53例,阳性率为63.86%,表明p63和p40在宫颈鳞状细胞癌组织中均有较高的阳性表达率,且p40的阳性表达率更高。

近年来,有研究显示上皮肿瘤患者组织中p63表达降低与不良预后有关^[8]。另有研究显示宫颈鳞状细胞癌组织中低水平的p63可导致宫颈鳞状细胞癌恶性程度的进展^[9]。但目前有关p40与宫颈鳞状

细胞癌关系的研究极少。因此,本次研究进一步分析了p63和p40表达与患者临床病理特征的相关性,结果显示不同年龄、部位的宫颈鳞状细胞癌患者组织中p63和p40的阳性表达率无明显差异性(P 均 >0.05),但不同临床分期、分化程度、肌层浸润深度及有无淋巴结转移、脉管浸润、宫旁浸润的患者组织中p63和p40的阳性表达率存在显著性差异($P<0.05$),表明p63和p40的表达与宫颈鳞状细胞癌患者的疾病恶性程度有关,其机制可能是由于p63和p40的表达上调促进了肿瘤细胞的上皮间质转化,从而使肿瘤细胞获得更强的迁移能力,进而增加了治疗细胞的恶性生物学行为。而且本次研究中p63的研究结果与严浩等^[10]和Zhang等^[11]的研究结果相符。本次研究相关性分析显示,宫颈鳞状细胞癌组织中p63与p40的表达水平呈正相关($P<0.05$),表明p63与p40可能通过某种途径协同调控宫颈鳞状细胞癌的发生及发展过程,但具体相关途径有待今后进一步深入探讨。

综上所述,p63和p40在宫颈鳞状细胞癌组织中具有较高的阳性表达率,与患者的疾病恶性程度有关,且二者表达呈正相关,有助于宫颈鳞状细胞癌的临床鉴别诊断。存在的不足之处是纳入的样本量有限,今后会扩大样本量以进一步验证p63和p40在宫颈鳞状细胞癌临床鉴别诊断中的作用。

参考文献

- 1 田凌君,吴素慧,李雪,等.HPV与宫颈癌及癌前病变的研究进展[J].中国医师杂志,2017,19(9):1437-1440.
- 2 杨小薇,王志彬,谢志芳,等.上皮钙粘附素、p63、Ki67在宫颈鳞癌中的表达及检测意义[J].中国计划生育学杂志,2018,26(7):596-600.

- 3 Yukinori Y, Kazuyuki S, Shinichi B, et al. The origin of p40-negative and CDX2-positive primary squamous cell carcinoma of the stomach: case report[J]. W J Surg Oncol, 2019, 17(1):53.
- 4 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病学组,中国优生科学协会阴道镜与宫颈病理学会病理学组. 宫颈癌及癌前病变病理诊断规范[S]. 中华病理学杂志, 2019, 48(4):265-269.
- 5 Soares E, Zhou H. Master regulatory role of p63 in epidermal development and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 75(7):1-12.
- 6 张明伟,孙际燕,孙式荣,等.P16、P63和Ki67在宫颈上皮内瘤变和宫颈鳞癌中的表达及临床意义[J]. 中国社区医师, 2016, 32(7):129-130.
- 7 金雪梅,韩龙哲. 免疫组织化学方法检测P16、P13、P40在颈部淋巴结转移性鳞状细胞癌鉴别诊断中的应用[J]. 实用医技杂志, 2016, 23(8):888-889.
- 8 Saritha VN, Veena VS, Jagathnath KK, et al. Significance of DNA replication licensing proteins (MCM2, MCM5 and CDC6), p16 and p63 as markers of premalignant lesions of the uterine cervix: Its usefulness to predict malignant potential[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 22(18):141-148.
- 9 万安. 分化调控关键因子p63及增殖活性标识蛋白在宫颈鳞癌中的表达研究[D]. 安徽:安徽医科大学, 2015.
- 10 严浩,汪辉,刘力,等. 宫颈癌中p-63、E-Cd和N-Cd表达和意义[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(2):155-157.
- 11 Zhang DM, Fu MJ, Li LY, et al. PKC- δ attenuates the cancer stem cell among squamous cell carcinoma cells through down-regulating p63[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(9):134-137.

(收稿日期 2020-09-21)

(本文编辑 蔡华波)