

论著·临床研究

## MTA2 在子宫内膜癌中的表达及其与临床病理特征的关系

高灵通，刘 玮

上海交通大学附属第一人民医院病理中心，上海 200080

**[摘要]** 目的·探讨 MTA2 在子宫内膜癌中的表达及其与临床病理指标的相关性。方法·采用 GCB1 数据库分析 MTA2 在各肿瘤组织中的 mRNA 表达水平。采用免疫组织化学染色法检测 MTA2、ER、PR、p53 和 Ki-67 在 119 例子宫内膜癌组织和 21 例癌旁组织中的蛋白表达水平，并统计分析 MTA2 表达与子宫内膜癌临床病理特征的关系及与 ER、PR、p53 和 Ki-67 表达的相关性。结果·在 GCB1 数据库中，MTA2 在包括子宫内膜癌在内的多数肿瘤中的表达均上调。MTA2 在子宫内膜癌患者组织中的表达显著高于癌旁组织表达水平 ( $P=0.000$ )；MTA2 的表达与肿瘤分级有关 ( $\chi^2=8.072$ ,  $P=0.018$ )；MTA2 在子宫内膜癌中的表达与 Ki-67 的表达呈正相关 ( $r=0.227$ ,  $P=0.013$ )，而与 ER、PR 和 p53 的表达无相关性。结论·MTA2 在子宫内膜癌发生和发展的过程具有重要作用，预示 MTA2 具有成为诊断分子的潜能。

**[关键词]** 子宫内膜癌；MTA2；表达；肿瘤分级；Ki-67

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.01.009 **[中图分类号]** R737.33 **[文献标志码]** A

### Expression of MTA2 in endometrial carcinomas and its correlation with clinicopathological features

GAO Ling-tong, LIU Wei

Pathology Center, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

**[Abstract]** Objective · To explore the expression of MTA2 in endometrial carcinomas and its correlation with clinicopathological features.

Methods · The GCB1 database was used to analyse the MTA2 expression in most cancers. Immunohistochemical staining of MTA2, p53, ER, PR and Ki-67 was performed in 119 endometrial carcinomas tissues and 21 corresponding adjacent non-neoplastic endometria. And the correlation between MTA2 expression and clinicopathological characteristics was evaluated as well as the correlation between MTA2 expression and the expression of ER, PR, p53 or Ki-67. Results · The expression of MTA2 was up-regulated in most of the tumors including endometrial carcinomas in GCB1 database. MTA2 was overexpressed in endometrial carcinoma compared with the adjacent normal tissues ( $P=0.000$ ), and the expression level was related to tumor grade ( $\chi^2=8.072$ ,  $P=0.018$ ) and Ki-67 expression ( $r=0.227$ ,  $P=0.013$ ). Conclusion · MTA2 may act as an oncogene in endometrial carcinomas, and it is a promising target for diagnosis and treatment of endometrial carcinomas.

**[Key words]** endometrial carcinomas; MTA2; expression; tumor grade; Ki-67

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的肿瘤之一。在美国，子宫内膜癌发病率在女性肿瘤中排第 4 位，2017 年估计有 61 380 例新发病例和 10 920 例死亡病例<sup>[1]</sup>；与 2016 年相比，新发病例和死亡病例均有所上升<sup>[2]</sup>。2000—2011 年，中国的新发病例和死亡病例也在不断上升；2015 年约有 63 400 例新发病例和 21 800 例死亡病例<sup>[3]</sup>。根据组织学和临床特征的不同，子宫内膜癌分为 2 种类型：①雌激素相关型（Ⅰ型），即子宫内膜样腺癌（endometrioid endometrial cancer, EEC），占全部子宫内膜癌新增病例的 70% ~ 80%。②非雌激素相关型（Ⅱ型），即非 EEC，如浆液性癌和透明细胞癌<sup>[4]</sup>。虽然研究已经证明许多原癌基因和抑癌基因的表达在子宫内膜癌发生和发展过程中发生了变化，但是目前子宫内膜癌发生和发展的具体分子机制

尚不明确，且缺乏有效的诊断和治疗标准。

转移相关基因家族成员包括转移相关基因 1 (MTA1)、转移相关基因 2 (MTA2) 和转移相关基因 3 (MTA3)。MTA2 又名 PID、MTA1L1，是人体细胞核中的 1 个核小体重塑去乙酰化酶复合物，其编码基因位于染色体 11q12-q13.1。MTA2 蛋白包含 668 个氨基酸，与 MTA1 有 65% 的同源性，含 4 个不同的结构域：1 个 BAH 结构域 (1 ~ 144 AA)、1 个 ELM2 结构域 (145 ~ 256 AA)、1 个 SANT 结构域 (263 ~ 315 AA) 和 1 个非典型的 GATA 的锌指结构域 (367 ~ 394 AA)。MTA2 在多种肿瘤组织中表达上调，如鼻咽癌<sup>[5]</sup>、骨肉瘤<sup>[6]</sup>、结直肠癌<sup>[7]</sup>、卵巢癌<sup>[8]</sup> 及肺癌<sup>[9]</sup> 等。在食管癌<sup>[10]</sup> 和胰腺癌<sup>[11]</sup> 中，MTA2 高表达与肿瘤转移及较差的预后密切相关。在肝癌中，MTA2 和 Ki-67

[基金项目] 国家自然科学基金 (81302253)；上海市卫生和计划生育委员会项目 (20124y081) (National Natural Science Foundation of China, 81302253; Program of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 20124y081)。

[作者简介] 高灵通 (1991—)，男，硕士生，电子信箱：lingtonggao@126.com。

[通信作者] 刘 玮，电子信箱：bsjys@shsmu.edu.cn。



的表达较癌旁组织均增加, 核中 MTA2 与 Ki-67 的表达密切相关, MTA2 和 Ki-67 联合可作为肝癌预后的指标<sup>[12]</sup>。Ki-67 是经典的细胞增殖标志物之一, 定位于细胞核, 存在于 G0 期除外的所有细胞蛋白质, 因此 Ki-67 标记指数(LI) 能够准确反映细胞增殖活性<sup>[13]</sup>。Ki-67 表达高的患者生存率较差。MTA2 和子宫内膜癌的肿瘤分级密切相关, 分级越低, 细胞增殖能力越强。MTA2 表达与 Ki-67 表达是否有关, 值得我们研究。ER 和 PR 在子宫内膜癌中的表达与患者的预后呈正相关, 包括生存率和生存时间, MTA2 能够作用于 ER 分子的启动子区而抑制 ER 的表达<sup>[14-15]</sup>。

目前, MTA2 在子宫内膜癌中的研究尚未见报道。鉴于 MTA2 在多种肿瘤中发挥重要作用, 本课题组推测 MTA2 极有可能在子宫内膜癌中发挥重要作用, 并就此开展了 MTA2 与子宫内膜癌的相关性研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 GCBI 数据分析

进入 GCBI 网站 (<https://www.gcbi.com.cn/gclib/html/index>), 选择基因雷达, 输入“MTA2”, 查看表达概况及调控网络。

### 1.2 组织标本的收集

收集上海交通大学附属第一人民医院病理中心 119 例子宫内膜癌组织标本及 21 例癌旁组织标本, 其中 20 例为对应癌旁, 1 例为非配对组织; 有 4 例癌组织标本为刮宫或是穿刺标本, 故肿瘤体积数据缺失。切成厚 3 μm 组织切片, 每个蜡块连续切 8 张, 经苏木精-伊红染色(H-E 染色)后, 由临床病理医师诊断, 确定病理类型及组织学类型。其中, I 型子宫内膜癌 109 例, II 型子宫内膜癌 10 例; I 型患者中高分化(I 级) 54 例, 中分化(II 级) 36 例, 低分化(III 级) 19 例; 24 例转移标本, 95 例非转移标本。本研究获得上海交通大学附属第一人民医院伦理委员会的审批及研究对象的知情同意。

级) 19 例; 24 例转移标本, 95 例非转移标本。本研究获得上海交通大学附属第一人民医院伦理委员会的审批及研究对象的知情同意。

### 1.3 免疫组织化学实验

石蜡切片在 60 ℃恒温烤箱中烘烤 30 min 后, 将石蜡切片放在二甲苯中脱蜡 20 min; 将脱蜡后的切片依次置入无水乙醇、95% 乙醇中 5 min, 自来水冲洗; 然后, 将切片放入盛有抗原修复液(pH 值 8.0 的 0.01 mol/L EDTA 缓冲液)进行抗原修复; 冷却至室温后把切片放入湿盒中分别用 3% 过氧化氢和正常山羊血清封闭; PBS 洗 3 次后, 滴加按比例稀释的一抗, 包括 MTA2 抗体(Abcam, 1:400), ER、PR、p53 和 Ki-67 抗体(GeneTech, 1:200), 37 ℃孵育 1 h; PBS 洗 3 次后, 室温孵育即用型二抗(MaiXin, KIT-5020)15 min; DAB 显色后用中性树胶封片, 在光学显微镜下观察。

所有切片由 2 名医师观察并记录。结果判断: 细胞出现棕黑色颗粒且范围 >10% 计为阳性, 范围 <10% 计为阴性。

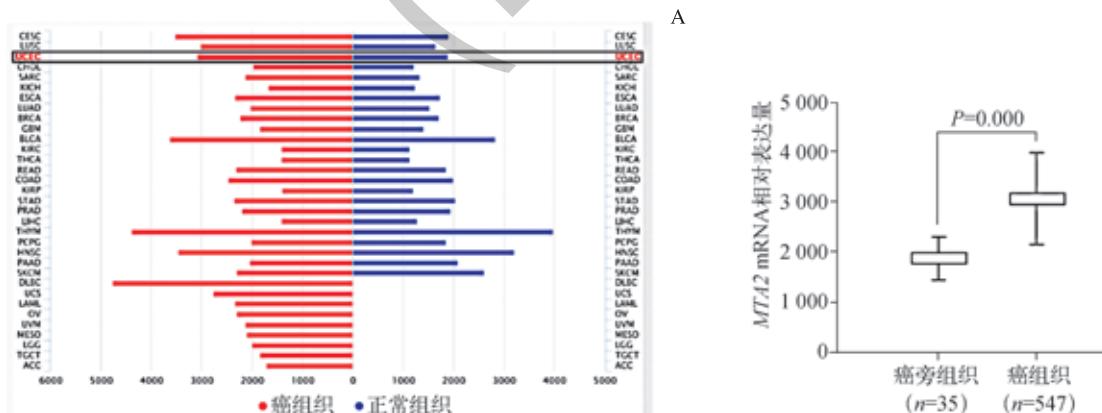
### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。正态分布的数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。癌组织与癌旁组织 MTA2 基因表达差异的分析采用非配对样本 *t* 检验; 癌组织中的表达与临床病理资料的关系采用四格表  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MTA2 基因在子宫内膜癌组织中表达上调

GCBI 数据库分析结果显示: MTA2 在多数肿瘤组织中表达上调(图 1A); 其中在子宫内膜癌中, 与 35 例癌旁组织相比, MTA2 在 547 例子宫内膜癌组织中表达上调(图 1B)。



注: A. MTA2 在人体癌组织与癌旁组织中的表达情况; B. MTA2 在子宫内膜癌及癌旁组织中的统计值

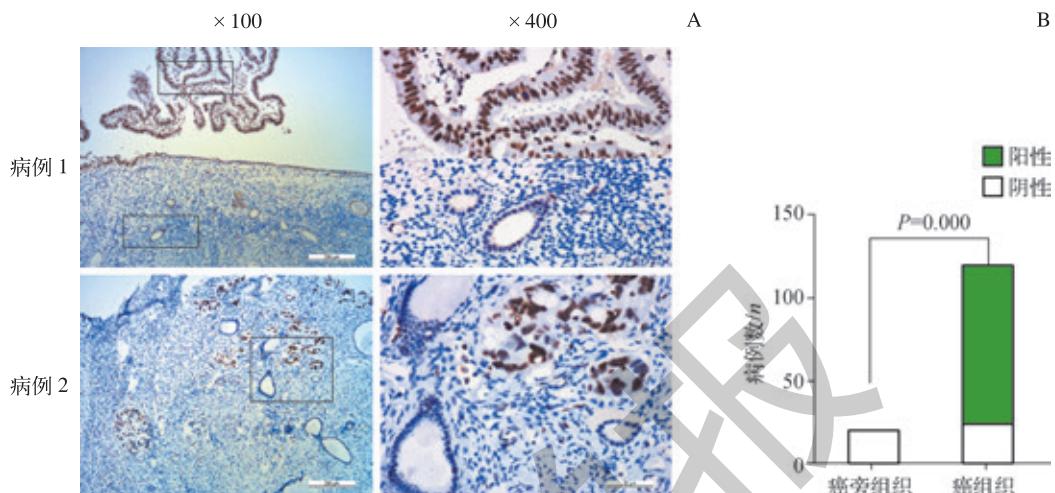
图 1 采用 GCBI 数据库统计 MTA2 mRNA 在子宫内膜癌组织中的表达  
Fig 1 mRNA expression level of MTA2 in endometrial carcinomas by GCBI database



## 2.2 MTA2 蛋白在子宫内膜癌患者组织标本中的表达上调

免疫组织化学检测结果显示: MTA2 主要定位在细胞

核中; MTA2 在 119 例子宫内膜癌组织中阳性率为 78.2%, 在 21 例癌旁组织中均为阴性, 差异具有统计学意义 ( $P=0.000$ ) (图 2)。



注: A. 免疫组织化学检测 MTA2 蛋白的表达; B. MTA2 蛋白在癌组织与癌旁组织中的表达比较。

图 2 MTA2 蛋白在子宫内膜癌组织中的表达

Fig 2 Expression of MTA2 protein in endometrial carcinoma

## 2.3 MTA2 在子宫内膜癌中的表达与临床病理特征的相关性

分析 MTA2 表达与相应患者的临床病理特征之间的关系, 结果如表 1 所示, MTA2 的表达与肿瘤分级有关 ( $\chi^2=8.072$ ,  $P=0.018$ ), 而与其他指标无关。子宫内膜癌细胞分级越高, MTA2 的表达量越高, 其在 I、II 和 III 级分化组织中的阳性表达率分别为 70.37%、83.33% 和 100.00% (图 3)。

表 1 子宫内膜癌患者 MTA2 的表达与临床病理特征间的关系  
Tab 1 Correlation of clinicopathological features and MTA2 expression in endometrial carcinoma

临床病理特征	N	MTA2 表达 /n		$\chi^2$ 值	P 值
		阳性	阴性		
年龄				0.026	0.872
<55 岁	52	41	11		
≥55 岁	67	52	15		
肿瘤最大径				0.888	0.346
≤2.5 cm	58	47	11		
>2.5 cm	57	42	15		
肿瘤分级				8.072	0.018
I 级	54	38	16		
II 级	36	30	6		
III 级	19	19	0		

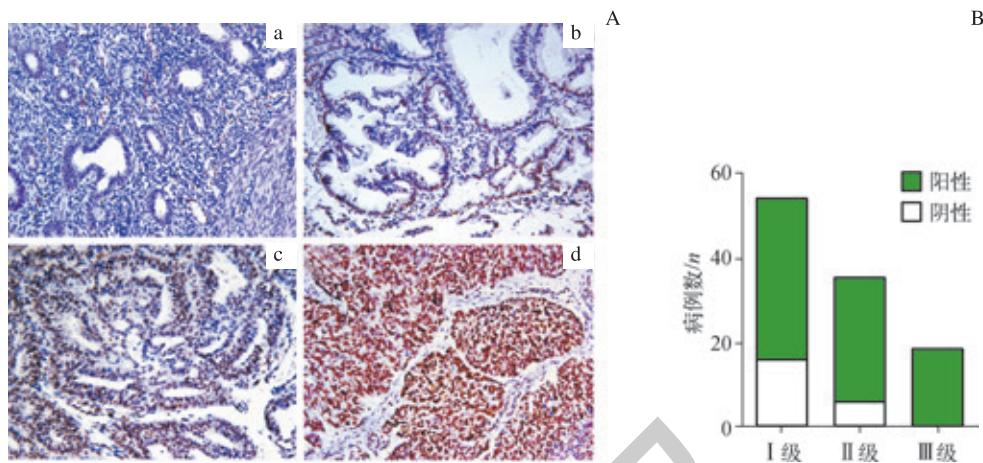
(续表 1)

临床病理特征	N	MTA2 表达 /n		$\chi^2$ 值	P 值
		阳性	阴性		
FIGO 分期				0.514	0.473
I 期	90	69	21		
II 期	5	4	1		
III 期	18	16	2		
IV 期	6	4	2		
肿瘤分型				1.865	0.172
I 型	109	86	23		
II 型	10	6	4		
淋巴结转移				1.432	0.231
有	18	16	2		
无	101	77	24		
远端转移				0.488	0.485
有	6	4	2		
无	113	89	24		

## 2.4 MTA2 与子宫内膜癌临床预后指标的相关性

免疫组织化学结果显示, MTA2 高表达的细胞中, Ki-67 的表达也较高 (图 4)。相关性分析结果表明在子宫内膜癌中 MTA2 与 Ki-67 的表达相关 ( $r=0.227$ ,  $P=0.013$ ), MTA2 的表达与 p53、ER 及 PR 的表达均无相关性 (表 2)。





**注:** A. 免疫组织化学检测 MTA2 蛋白在癌旁 (a)、高分化 (b)、中分化 (c) 和低分化 (d) 肿瘤组织中的表达,  $\times 200$ ; B.MTA2 蛋白在不同分化程度肿瘤组织中的表达比较,  $P=0.018$ 。

图 3 MTA2 蛋白在不同级别肿瘤中的表达

Fig 3 Expression of MTA2 protein in tumors of different grades

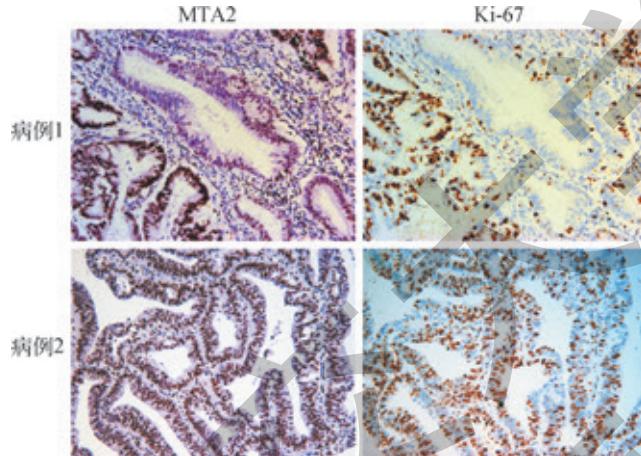


图 4 免疫组织化学检测 MTA2 和 Ki-67 蛋白表达  $\times 200$

Fig 4 Expression of MTA2 and Ki-67 protein by immunohistochemistry  $\times 200$

表 2 MTA2 与 Ki-67、ER、PR 及 p53 的相关性 ( $N=119$ )  
Tab 2 Correlation between MTA2 and Ki-67, as well as ER, PR and P53 ( $N=119$ )

因子	r 值	P 值
Ki-67	0.227	0.013
ER	0.092	0.321
PR	0.128	0.164
p53	0.079	0.369

### 3 讨论

本研究通过 GCBI 数据分析和免疫组织化学方法研究 MTA2 在子宫内膜癌中的表达水平及其与临床病理特征的关系。研究结果表明, 与癌旁正常组织相比, MTA2 的 mRNA 和蛋白表达水平在癌组织中均显著上调; 同时, 在对其与临床病理指标的相关性分析中发现, MTA2 的表达

水平与子宫内膜癌的肿瘤分级程度呈正相关, 预示 MTA2 在子宫内膜癌的发生和发展中具有重要作用。除肿瘤分级程度外, MTA2 与其他临床病理特征如年龄、肿瘤大小、FIGO 分期、肿瘤分型和转移无相关性。因此, MTA2 可以作为子宫内膜癌诊断及评判分级程度的潜在指标。

此外, 免疫组织化学染色显示, MTA2 阳性的肿瘤细胞中增殖指标 Ki-67 的表达明显高于 MTA2 阴性的肿瘤细胞; 但与其他指示预后较好的指标包括 p53<sup>[13]</sup>、ER 和 PR<sup>[14]</sup>没有相关性。研究<sup>[15]</sup>显示, 在子宫内膜癌中, Ki-67 表达与患者生存期有关; 因此, MTA2 表达可能与子宫内膜癌患者较差的预后有一定关系。另外, 我们随访了 119 例中 41 例子宫内膜癌患者, 随访时仅 3 例患者死亡, 其中 MTA2 阳性的患者 2 例, MTA2 阴性的患者 1 例 (结果未显示)。但因子宫内膜癌患者生存期较长, 这些数据不足以反映子宫内膜癌患者普遍的生存情况。

已有的研究证明, 在子宫内膜癌中, Ki-67 的高表达与疾病的发展阶段和较差分化相关<sup>[16]</sup>; Ki-67 与细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 相关<sup>[17]</sup>。Cyclin D1 是细胞周期 G1 期向 S 期过渡的关键调控蛋白, 能够调控细胞的增殖、分化和转录<sup>[18]</sup>。Cyclin D1 以扩增、重排和基因突变的方式在人类肿瘤如原位乳腺浸润性导管癌、结肠癌、膀胱癌、头颈肿瘤、肺癌和前列腺癌中过度表达<sup>[19-21]</sup>。据报道, 细胞的增殖与 Cyclin D1 的过度表达易使子宫内膜增生向子宫内膜癌转变 (I 型)<sup>[22]</sup>。研究<sup>[12]</sup>显示, 在肝癌组织中, MTA2 和 Ki-67 均上调, 且核中 MTA2 的表达与 Ki-67 相关, 结合 Ki-67 基因可以用来预测肝癌患者的预后情况。本研究中的免疫组织化学检测结果显示, 子宫内膜癌组织中 MTA2 表达与 Ki-67 相关, 提示 MTA2 可能与子宫内膜

癌细胞的增殖有关。

研究<sup>[5]</sup>表明, MTA2 在许多肿瘤中发挥促癌基因的作用, 尤其是转移性肿瘤; MTA2 通过激活 AKT 信号通路可促进鼻咽癌发展。另有研究显示, MTA2 使 p53 基因去乙酰化后抑制细胞增殖和促进细胞凋亡<sup>[23]</sup>。据报道, MTA2 与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关, 包括鼻咽癌<sup>[5]</sup>、乳腺癌<sup>[24]</sup>、胶质瘤<sup>[25]</sup>。在胃癌细胞中, SP1 可通过 MTA2 促进癌细胞的侵袭和转移<sup>[26]</sup>。此外, MTA2 通过抑制细胞黏附分子 E-cadherin 和 Ep-CAM 促进非小细胞肺癌的转移<sup>[9]</sup>。本研究中, MTA2 在远处转移和淋巴结转移组织中的表达与非转移组织比较, 差异无统计学意义, 提示

MTA2 在子宫内膜癌中不能促进癌细胞的转移。结合其他相关研究结果, 表明 MTA2 在不同肿瘤组织中发挥不同的作用。

本研究存在不足之处。对 MTA2 在子宫内膜癌中发挥特有的促癌功能的机制及下游信号通路尚未进行深入研究; MTA2 与预后的关系需继续随访; MTA2 在子宫内膜癌中不能发挥促癌作用的机制以及 MTA2 体内水平尚需进一步研究。

总之, 本研究结果表明, MTA2 可能在子宫内膜癌发生和发展的过程中发挥重要作用; MTA2 具有成为子宫内膜癌诊断和治疗靶点的潜能。

### 参·考·文·献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(29): 4783-4791.
- [5] Wu M, Ye X, Deng X, et al. Upregulation of metastasis-associated gene 2 promotes cell proliferation and invasion in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotarget Ther, 2016, 9: 1647-1656.
- [6] Park HR, Jung WW, Kim HS, et al. Overexpression of metastatic tumor antigen in osteosarcoma: comparison between conventional high-grade and central low-grade osteosarcoma[J]. Cancer Res Treat, 2005, 37(6): 360-364.
- [7] Ding W, Hu W, Yang H, et al. Prognostic correlation between MTA2 expression level and colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6): 7173-7180.
- [8] Ji Y, Zhang P, Lu Y, et al. Expression of MTA2 gene in ovarian epithelial cancer and its clinical implication[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2006, 26(3): 359-362.
- [9] Zhang B, Zhang H, Shen G. Metastasis-associated protein 2 (MTA2) promotes the metastasis of non-small-cell lung cancer through the inhibition of the cell adhesion molecule Ep-CAM and E-cadherin[J]. Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(4): 755-766.
- [10] Liu YP, Shan BE, Wang XL, et al. Correlation between MTA2 overexpression and tumour progression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Exp Therap Med, 2012, 3(4): 745-749.
- [11] Chen DW, Fan YF, Li J, et al. MTA2 expression is a novel prognostic marker for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2013, 34(3): 1553-1557.
- [12] Shi W, Zhu S, Shen X, et al. Expression of MTA2 and Ki-67 in hepatocellular carcinoma and their correlation with prognosis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 13083-13089.
- [13] Apostolou G, Apostolou N, Biteli M, et al. Utility of Ki-67, p53, Bcl-2, and Cox-2 biomarkers for low-grade endometrial cancer and disordered proliferative/benign hyperplastic endometrium by imprint cytology[J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42(2): 134-142.
- [14] Srijaipracharoen S, Tangjittgamol S, Tanvanich S, et al. Expression of ER, PR, and Her2neu in endometrial cancer: clinicopathological study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11(1): 215-220.
- [15] Kitson S, Sivalingam VN, Bolton J, et al. Ki-67 in endometrial cancer: scoring optimization and prognostic relevance for window studies[J]. Modern Pathol, 2017, 30(3): 459-468.
- [16] Konstantinos K, Marios S, Anna M, et al. Expression of Ki-67 as proliferation biomarker in imprint smears of endometrial carcinoma[J]. Diagn Cytopathol, 2013, 41(3): 212-217.
- [17] Shevra CR, Ghosh A, Kumar M. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium[J]. J Postgrad Med, 2015, 61(1): 15-20.
- [18] Charles J. Sherr JMR. CDK inhibitors positive and negative regulators of G1-phase progression[J]. Genes Develop, 1999, 13(12): 1501-1512.
- [19] Jean F, Simpson DFQ, O'Malley F, et al. Amplification of CCND1 and expression of its protein product, Cyclin D1, in ductal carcinoma in situ of the breast[J]. Am J Pathol, 1997, 151(1): 161-168.
- [20] Wong NA, Morris RG, McConochie A, et al. Cyclin D1 overexpression in colorectal carcinoma *in vivo* is dependent on  $\beta$ -catenin protein dysregulation, but not k-ras mutation[J]. J Pathol, 2002, 197(1): 128-135.
- [21] Shan G, Tang T. Expression of cyclin D1 and cyclin E in urothelial bladder carcinoma detected in tissue chips using a quantum dot immunofluorescence technique[J]. Oncol Lett, 2015, 10(3): 1271-1276.
- [22] Ozutysal S, Ozturk H, Bilgin T, et al. Expression of cyclin D1 in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium and its correlation with Ki-67 and clinicopathological variables[J]. Arch Gynecol Obstet, 2005, 271(2): 123-126.
- [23] Luo J, Su F, Chen D, et al. Deacetylation of p53 modulates its effect on cell growth and apoptosis[J]. Nature, 2000, 408(6810): 377-381.
- [24] Lu J, Jin ML. Short-hairpin RNA-mediated MTA2 silencing inhibits human breast cancer cell line MDA-MB231 proliferation and metastasis[J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2014, 15(14): 5577-5582.
- [25] Cheng CY, Chou YE, Ko CP, et al. Metastasis tumor-associated protein-2 knockdown suppresses the proliferation and invasion of human glioma cells *in vitro* and *in vivo*[J]. J Neurooncol, 2014, 120(2): 273-281.
- [26] Zhou C, Ji J, Cai Q, et al. MTA2 promotes gastric cancer cells invasion and is transcriptionally regulated by Sp1[J]. Mol Cancer, 2013, 12(1): 102.

[收稿日期] 2017-07-27

[本文编辑] 吴 洋

