

PTEN 及 ERG 在前列腺导管内癌中表达的意义研究

李新^a, 李欣^a, 蒲强^a, 杨进^b, 陈林^b

成都大学附属医院 a. 病理科; b. 泌尿外科, 四川 成都 610000

【摘要】目的 探讨 PTEN 缺失和 ERG 阳性表达在前列腺导管内癌(IDC-P)发生发展过程中的意义。**方法** 收集 45 例 IDC-P 作为观察组, 60 例无 IDC-P 区域的前列腺癌(Gleason 评分 ≥ 7)作为对照组, 分别进行 ERG 和 PTEN 免疫组化染色, 对比 ERG 和 PTEN 蛋白在两组病例中的表达频率。**结果** 观察组 IDC-P 及其邻近的前列腺癌中 PTEN 缺失和 ERG 阳性表达率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 相邻前列腺癌 PTEN 缺失, IDC-P 区域 PTEN 也缺失, 相邻前列腺癌 ERG 阳性表达, IDC-P 区域 ERG 也阳性表达; 观察组中 PTEN 缺失频率显著高于对照组($P<0.05$), 两组中 ERG 阳性表达频率差异无统计学意义($P>0.05$), 观察组中 PTEN 缺失合并 ERG 阳性表达的频率显著高于对照组($P<0.05$); 观察组不同肿瘤分期组中 PTEN 缺失及 ERG 阳性表达率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而不同肿瘤 Gleason 评分、前列腺外扩散、精囊腺侵犯、淋巴结转移及生化复发分组中的表达率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** IDC-P 是相邻浸润性前列腺癌沿导管扩散浸润的过程, PTEN 缺失与 ERG 阳性表达可能促进这一过程, 且两者相互作用, 共同促进 IDC-P 的发生发展, PTEN 及 ERG 有望成为 IDC-P 临床管理的参考指标及治疗的靶点。

【关键词】 PTEN; ERG; 导管内癌; 前列腺癌; 免疫组化

【中图分类号】 R730.26

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)01-0060-05

The significance of PTEN and ERG expression in prostate ductal carcinoma Li Xin^a, Li Ci^a, Pu Qiang^a, Yang Jin^b, Chen Lin^b a. Department of Pathology, b. Department of Urology, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610000, China

【Corresponding author】 Li Ci

【Abstract】Objective To investigate the significance of PTEN loss and ERG positive expression in the occurrence and development of intraductal carcinoma of prostate (IDC-P). **Methods** Forty-five patients diagnosed with IDC-P were selected as an observation group. Sixty patients diagnosed with prostate cancer (Gleason score ≥ 7) without IDC-P were selected as a control group. Immunohistochemical staining was performed to evaluate the expression levels of ERG and PTEN proteins in both groups. The expression patterns of ERG and PTEN proteins were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the expression rate of PTEN deletion and ERG positive expression in IDC-P and its adjacent PCa ($P>0.05$). PTEN was absent in adjacent prostate cancer, and PTEN was also absent in IDC-P region. ERG was positively expressed in adjacent prostate cancer, and ERG was also positively expressed in IDC-P region. The frequency of PTEN in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the expression frequency of ERG positive expression between the two groups ($P>0.05$). The deletion of PTEN combined with positive expression of ERG in the observation group was significantly higher than that in the control group. With the increase of tumor T stage, the deletion rate of PTEN and the positive expression rate of ERG significantly increased ($P<0.05$). However, there were no significant differences in the expression rates of Gleason score, tumor expansion, seminal vesicle invasion, lymph node metastasis and biochemical recurrence ($P>0.05$). **Conclusion** IDC-P is the process of adjacent PCa diffusion along the duct. PTEN deletion and ERG positive expression may promote this process. PTEN loss and ERG positive expression may interact with each other to promote the development of IDC-P. It may become the reference index of clinical management of IDC-P and the target of treatment.

【Key words】 PTEN; ERG; IDC-P; PCa; Immunohistochemical staining

前列腺导管内癌(intraductal carcinoma of the prostate, IDC-P)是前列腺癌(PCa)的一个实体亚型,其特征是明显恶性的腺癌细胞在导管内生长,导致导管明显扩张,但导管周围的基底细胞完整或部分保留。IDC-P常与高级别浸润癌共存,与 Gleason 评分高、肿瘤容积大、前列腺外扩散、精囊腺侵犯和淋巴结转移均密切相关, IDC-P 的存在提示预后不良,包括早期生化复发及较短的无复发生存期^[1,2]。IDC-P 的这些结构和生物学行为特征可能由某些特定的分子驱动,因此,深入了解 IDC-P 发

展和进展背后的分子途径和遗传改变,对于探究更有效的治疗策略至关重要。本文旨在探讨 PTEN 表达缺失和 ERG 阳性表达在 IDC-P 发生发展中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经成都大学附属医院机构审查委员会批准(批准号: PJ2022-117-01)。收集了成都大学附属医院病理科 2020 年 1 月至 2022 年 4 月临床资料完整且诊断明确的 IDC-P 45 例(所有 IDC-P 组织均含相邻 PCa 区域,其中穿刺标本 28 例,手术标本 17 例)作为观察组。患者年龄 63~89 岁,中位年龄 74 岁;前列腺癌 Gleason 评分 ≤ 6 分者

【基金项目】 四川省自然科学基金项目(编号:2022NSFSC1592)

【通讯作者】 李欣

0 例,7 分者 17 例,8~10 分者 28 例;通过磁共振显像分析及前列腺癌根治手术标本的判断:pT2 期 26 例,pT3 期 14 例,pT4 期 5 例;有前列腺外扩展 19 例,无前列腺外扩展 26 例;有精囊腺侵犯 6 例,无精囊腺侵犯 39 例;有淋巴结转移 3 例,无淋巴结转移 42 例。另随机选取 Gleason 评分 ≥ 7 分不伴 IDC-P 的 PCa 组织 60 例作为对照组。所有患者穿刺或术前均未接受化疗、放疗或内分泌治疗。

1.2 方法 所有 IDC-P (包含相邻 PCa 区) 及不伴 IDC-P 的 PCa 组织保存在 10% 中性福尔马林的溶液中,石蜡包埋,切片,行苏木精-伊红染色 (HE 染色) 以及 Envision 两步法免疫组化染色。免疫组化抗体 PTEN、ERG、CKH、P63 购自北京中杉金桥有限公司。操作严格按照试剂盒说明书进行,每次染色均设阳性对照和阴性对照。结果判断:所有 HE 染色及免疫组化切片由两位病理专业医师独立判断, IDC-P 的诊断均参照泌尿及男性生殖系统肿瘤 WHO 分类第 5 版“IDC-P”诊断标准^[1,2], Gleason 评分参照 2019 ISUP 前列腺癌分级分组系统^[3]; CKH 和 P63 免疫组化染色显示明显恶性的肿瘤细胞周围导管基底细胞的存在,证实为 IDC-P 区域; ERG

蛋白阳性染色呈棕黄色颗粒,定位于细胞核; PTEN 缺失定义为胞浆染色的完全或者部分缺失^[3]。

1.3 随访 通过邮件、电话或者患者来院复查等方式对所有患者进行追踪随访,记录复发患者的情况。随访时间截止为 2023 年 4 月,平均随访时间 22 个月。

1.4 统计学方法 采用 IBM SPSS Statistics 进行统计学分析。计数资料采用例 (%) 表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组 ERG、PTEN 蛋白的表达 IDC-P 区域明显恶性的肿瘤细胞在扩张导管内呈实性、筛状生长 (图 1a,b), CKH 和 P63 免疫组化染色显示导管周围基底细胞连续存在 (图 1c,d) IDC-P 区域肿瘤细胞胞核 ERG 阳性表达 (图 1e), 肿瘤细胞 PTEN 表达缺失 (图 1f)。观察组 IDC-P 及其相邻 PCa 中 PTEN 缺失和 ERG 阳性表达率表达比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 并且 29 例相邻前列腺癌 PTEN 缺失的 IDC-P 肿瘤细胞 PTEN 同样缺失, 11 例相邻前列腺癌 ERG 阳性的 IDC-P 肿瘤细胞 ERG 同样阳性。见表 1。

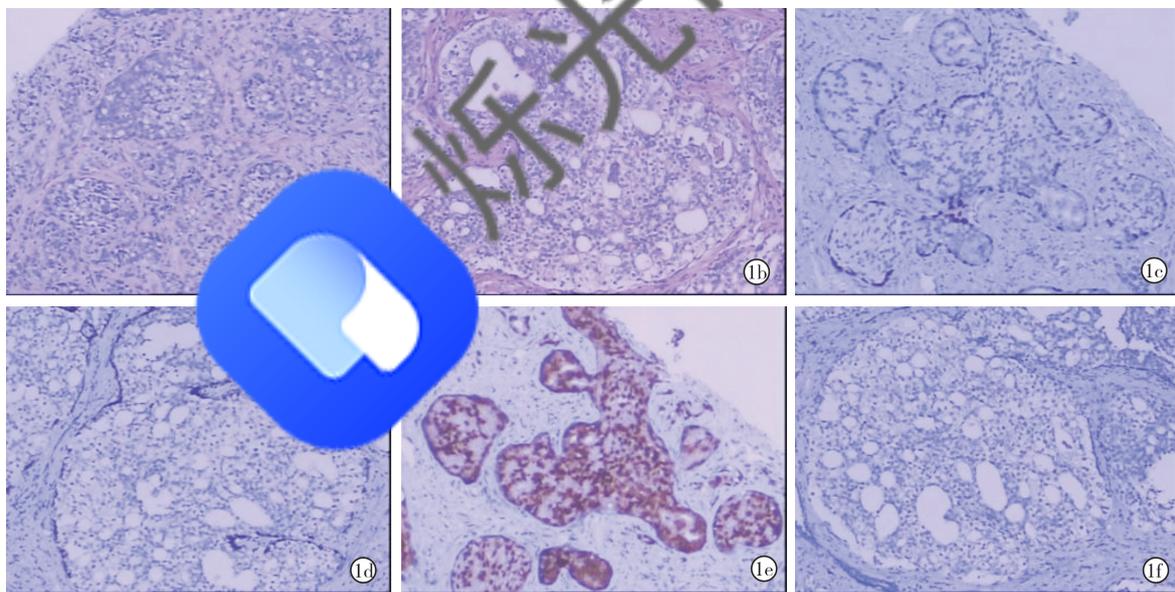


图 1 IDC-P 的组织形态 (HE 染色 $\times 100$) a、b; Envision 两步法;c、d; P63 和 CKH 显示导管周围基底细胞连续存在; e; 肿瘤细胞胞核 ERG 阳性表达; f: 肿瘤细胞 PTEN 表达缺失

表 1 PTEN 与 ERG 在 IDC-P 及其相邻的 Pca 中的表达 [n (%)]

不同组织区域	PTEN 表达		ERG 表达	
	阴性	阳性	阴性	阳性
IDC-P 组	32(71.1)	13(28.9)	31(68.9)	14(31.1)
相邻 Pca 组	29(64.4)	16(35.6)	34(75.6)	11(24.4)
χ^2	0.458		0.498	
P	0.499		0.48	

2.2 观察组和对照组 ERG、PTEN 蛋白的表达

观察组 32 例 (71.1%) IDC-P 区域 PTEN 表达缺失, 14 例 (31.1%) ERG 阳性表达, 12 例 (26.7%) PTEN 缺失合并 ERG 阳性表达, 观察组中 PTEN 缺失频率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 两组中 ERG 阳性表达频率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组中 PTEN 缺失合并 ERG 阳性表达的频率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组和对照组 PTEN 缺失和 ERG 阳性表达情况 [n(%)]

组别	例数	PTEN 缺失	ERG 阳性	PTEN 缺失 合并 ERG 阳性
观察组	45	32 (71.1)	14 (31.1)	12 (26.7)
对照组	60	25 (41.7)	14 (23.3)	7 (11.7)
χ^2		8.983	0.795	3.904
<i>P</i>		0.003	0.372	0.048

表 3 不同 IDC-P 临床病理参数中 PTEN 缺失的比较 [n(%)]

临床参数	统计例数(n=45)	PTEN 表达		χ^2	<i>P</i>	
		保留(n=13)	缺失(n=32)			
Gleason 评分	7 分	17	5(29.4)	12(70.6)	0.604	0.932
	8~10 分	28	8(28.6)	20(71.4)		
T 分期	pT2	26	9(34.6)	17(65.4)	33.753	<0.001
	pT3	14	3(21.4)	11(78.6)		
	pT4	5	1(20.0)	4(80.0)		
前列腺外扩展	是	19	5(26.3)	14(73.7)	0.106	0.745
	否	26	8(30.8)	18(69.2)		
精囊腺侵犯	是	6	2(33.3)	4(66.7)	0.067	0.796
	否	39	11(28.2)	28(71.8)		
淋巴结转移	是	3	0(0)	3(100.0)	1.306	0.253
	否	42	13(31.0)	29(69.0)		
生化复发	是	12	2(16.7)	10(83.3)	1.190	0.275
	否	33	11(33.3)	22(66.7)		

2.4 ERG 阳性表达与 IDC-P 临床病理参数的关系 在 IDC-P 肿瘤不同 T 分期分组中 ERG 阳性表达频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),T 分期越高,ERG 阳性表达频率越高。不同肿瘤 Gleason

2.3 PTEN 缺失与 IDC-P 临床病理参数的关系

IDC-P 中不同肿瘤 T 分期分组中 PTEN 缺失频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),T 分期越高,PTEN 缺失频率越高($P<0.05$)。不同肿瘤 Gleason 评分、前列腺外扩展、精囊腺侵犯、淋巴结转移及生化复发分组中 PTEN 缺失频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

评分、前列腺外扩展、精囊腺侵犯、淋巴结转移及生化复发分组中 ERG 阳性表达频率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 ERG 阳性表达与 IDC-P 临床病理参数的关系 [n(%)]

临床参数	统计例数(n=45)	ERG 表达		χ^2	<i>P</i>	
		阳性(n=14)	阴性(n=31)			
Gleason 评分	7 分	5(29.4)	12(70.6)	0.037	0.848	
	8~10 分	9(32.1)	19(67.9)			
T 分期	pT2	7(26.9)	19(73.1)	30.700	<0.001	
	pT3	14	5(35.7)			9(64.2)
	pT4	5	2(40.0)			3(60.0)
前列腺外扩展	19	6(31.6)	13(68.4)	0.003	0.954	
精囊腺侵犯	6	2(33.3)	4(66.7)	0.016	0.899	
淋巴结转移	3	1(33.3)	2(66.7)	0.007	0.931	
生化复发	17	6(35.3)	11(64.7)	0.223	0.637	

3 讨论

IDC-P 是 PCa 的一种特殊组织亚型,其组织学特点是明显恶性的腺癌细胞在扩张导管内生长,导管周围的基底细胞完整或部分保留。IDC-P 常与高级别浸润性癌共存,与 Gleason 评分高、肿瘤容积大、前列腺外扩散、精囊腺侵犯和淋巴结转移均密切相

关,IDC-P 的存在提示预后不良。目前关于 IDC-P 的起源有两种说法,少数 IDC-P 起源于 HGPIN 的进展,大部分 IDC-P 为肿瘤进展的晚期事件,为高级别浸润性癌细胞扩散浸润到周围正常前列腺导管的过程^[4]。文献报道,100% IDC-P 病例 ERG 融合状态与邻近浸润性癌一致,反之亦然,此外,PTEN

表达状态在 IDC-P 区域及其邻近的 PCa 之间高度一致(>95%),并由此提出 IDC-P 与邻近的高级别浸润性前列腺腺癌之间存在克隆互连的关系^[5]。本研究结果也提示 PTEN 和 ERG 蛋白在 IDC-P 组织及其邻近浸润性前列腺腺癌组织中表达无明显差异,并且 29 例相邻前列腺腺癌 PTEN 缺失的 IDC-P 肿瘤细胞 PTEN 同样缺失,11 例相邻前列腺腺癌 ERG 阳性的 IDC-P 肿瘤细胞 ERG 同样阳性,从分子表型上支持 IDC-P 为邻近浸润性癌扩散浸润到周围正常导管的过程,同时提示 PTEN 缺失和 ERG 阳性表达在这一过程中可能起着一定的促进作用。

PTEN 基因又称 MMAC1 基因,位于 10q23.3,共有 9 个外显子和 8 个内含子,编码蛋白含有 450 个氨基酸,具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双特异性磷酸酶活性,在细胞的增殖、分裂、迁移和凋亡等方面发挥重要作用。PTEN 基因的缺失或突变是前列腺腺癌中一种常见的体细胞基因组改变,PTEN 缺失促进前列腺腺癌的发生和发展,与晚期肿瘤分期、较高的 Gleason 评分等级、淋巴结转移、激素抵抗及肿瘤的侵袭性相关^[6-8],PTEN 缺失与 IDC-P 的发生是否存在一定的联系备受关注。有报道称,在所有不利的病理特征中,IDC-P 与 PTEN 缺失相关的相对风险最高^[9],超过 2/3 的 IDC-P 病例中观察到 PTEN 缺失,范围 69%~84%,与浸润性前列腺腺癌相比,表现出更高的缺失率^[7,8,10]。本实验结果显示,71% IDC-P 的 PTEN 表达缺失,缺失频率显著高于对照组,且观察组 PTEN 缺失与 IDC-P 肿瘤分期有关,T 分期越高,缺失率越高。PTEN 基因具有脂质和蛋白磷酸酶双特异性磷酸酶活性,PTEN 缺失导致 PI3K 通路中激酶及磷酸酶通路失调,进而促进肿瘤发生发展^[11]。

ERG 是一种原癌基因,属于 Ets 转录因子超家族,位于染色体 21q22,ERG 基因的异常表达对细胞侵袭和转移以及前列腺上皮的正常分化有重要影响^[12]。ERG 在前列腺腺癌的进展中发挥着重要的作用,该基因重排与肿瘤的风险指标如肿瘤高分期和 Gleason 分级相关,约 50% 的前列腺腺癌发生了 TMPRSS2-ERG 基因融合,IDC-P 中 ERG 融合比例略高于此范围,约在 55%~75%^[13-15]。本研究采用免疫组化方法检测 ERG 蛋白表达情况,结果显示,观察组中 ERG 阳性表达率为 31%,略高于对照组。然而值得注意的是,观察组中 27% 病例 PTEN 缺失合并 ERG 阳性表达,显著高于对照组。一些研究显示,ERG 基因重排和 PTEN 缺失是前列腺腺癌中常见的伴随事件,PTEN 缺失导致 PI3K 通路异常,过表达的 ERG 蛋白且与异常 PI3K 通路协同作用,

使肿瘤细胞的迁移和侵袭能力迅速提高,进而促进侵袭性前列腺腺癌的进展,可能与 IDC-P 的发生发展有关^[16]。另外,我们的研究还发现,ERG 蛋白表达与 IDC-P 肿瘤分期存在一定的关系,随着 IDC-P 肿瘤分期的增高,ERG 阳性率也显著增高,提示 ERG 蛋白表达可能与 IDC-P 的进展相关,其作用机制尚不明确,尚需后续更多实验进一步研究。

综上所述,支持 IDC-P 是邻近浸润性前列腺腺癌沿导管扩散浸润的过程,PTEN 缺失与 ERG 阳性表达可能促进这一过程,并且两者可能相互作用,共同促进 IDC-P 的发生发展,PTEN 与 ERG 的联合检测可能为 PCa 患者的临床管理及预后评估提供一定的参考指标,同时靶向两种基因改变及其通路的治疗有望成为减缓这部分患者进展的治疗方向。

参考文献

- [1] Netto GJ, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and urinary tract tumors [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(5):469-482.
- [2] Knebel JG, Amin MB, Berney DM, et al. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer [J]. *Histopathology*, 2022, 81(4):447-458.
- [3] van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(8):e87-e99.
- [4] Vormittag-Nocito E, Acosta AM, Agarwal S, et al. In-depth comparison of genetic variants demonstrates a close relationship between invasive and intraductal components of prostate cancer [J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(6):100130.
- [5] Kang M, Lee H, Byeon SJ, et al. Genomic features and clinical implications of intraductal carcinoma of the prostate [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23):13125.
- [6] Aboushousha T, El-Nahas EI, El-Hindawi A, et al. Implication of miRNA-153 on PTEN expression in prostatic adenocarcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(22):6834-6843.
- [7] Shah RB, Shore KT, Yoon J, et al. PTEN loss in prostatic adenocarcinoma correlates with specific adverse histologic features (intraductal carcinoma, cribriform Gleason pattern 4 and stromagenic carcinoma) [J]. *Prostate*, 2019, 79(11):1267-1273.
- [8] Spieker AJ, Gordetsky JB, Maris AS, et al. PTEN expression and morphological patterns in prostatic adenocarcinoma [J]. *Histopathology*, 2021, 79(6):1061-1071.
- [9] Kang M, Lee H, Byeon SJ, et al. Genomic features and clinical implications of intraductal carcinoma of the prostate [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23):13125.
- [10] Zhang Y, Zhang Y, Shi M, et al. Cribriform and intraductal carcinoma in hereditary prostate cancer: clinical and pathological analysis of 20 cases [J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2024, 12(2):100-109.
- [11] Miller KA, Degan S, Wang Y, et al. PTEN-regulated PI3K-p110