

# 子宫内膜癌中雌激素受体的表达及免疫组化评分与临床病理参数的关系

刘清华, 谢寿城, 黄艳芳

梅州市人民医院病理科, 广东 梅州 514031

**摘要:** **目的** 探讨子宫内膜癌中雌激素受体的表达及免疫组化评分与临床病理参数的相关性。**方法** 选取本院 2010 年 12 月至 2013 年 12 月诊治的子宫内膜癌患者 106 例, 均行雌激素受体检测, 雌激素受体阳性患者 57 例为观察组, 雌激素受体阴性患者 49 例为对照组。对其临床病理参数(组织学分类、组织分化、肌层浸润、转移、临床分期)进行分析, 比较各组间的免疫组化评分。**结果** 观察组患者组织学分类多为子宫内膜样癌和乳头状腺瘤, 组织分化多为高分化, 临床分期多为 I 期, 多无肌层浸润和淋巴结转移。对照组患者组织学分类多为子宫内膜样癌, 组织分化多为低中分化, 临床分期多为 I 期和 II 期, 多有肌层浸润和淋巴结转移。观察组患者肌层浸润率、淋巴结转移均明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。子宫内膜癌雌激素受体表达与组织学分类、组织分化、肌层浸润、淋巴结转移、临床分期呈明显负相关( $P$  均  $< 0.01$ ); 多因素分析结果显示, 组织学分类、组织分化、肌层浸润、淋巴结转移、临床分期均是子宫内膜癌雌激素受体表达的影响因素( $P$  均  $< 0.01$ )。观察组患者免疫组化评分明显高于对照组; 非子宫内膜样癌患者免疫组化评分明显高于子宫内膜样癌患者; 组织分化越高, 免疫组化评分越高; 肌层浸润患者、淋巴结转移患者免疫组化评分均显著降低; 临床分期越高, 免疫组化评分越低, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 子宫内膜癌中雌激素受体表达及免疫组化评分与组织学分类、组织分化、肌层浸润、转移、临床分期等密切相关。

**关键词:** 子宫内膜癌; 雌激素受体; 临床病理参数; 相关性; 免疫组化评分

**中图分类号:** R 737.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)07-0924-04

子宫内膜癌是临床常见的一种恶性肿瘤疾病, 近年来, 其发病率呈现出明显的升高趋势, 严重威胁着公众的身体健康<sup>[1-3]</sup>。雌激素受体是一种常见的内分泌激素, 在子宫内膜癌发生、发展过程中发挥着重要作用, 诸多研究表明, 雌激素受体是预示患者预后的标志物, 与患者各项临床病理参数的改变密切相关<sup>[4-6]</sup>。为了探讨子宫内膜癌中雌激素受体水平及不同免疫组化评分与临床病理参数的相关性, 本院选取 2010 年 12 月至 2013 年 12 月诊治的子宫内膜癌患者 106 例行雌激素受体检测, 根据雌激素受体的表达情况分为观察组与对照组, 根据临床病理参数(组织学分类、组织分化、肌层浸润、转移、临床分期)进行相关性分析, 并对各组间的免疫组化评分比较。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院 2010 年 12 月至 2013 年 12 月诊治的子宫内膜癌患者 106 例, 经临床表现、实验室检查、影像学检查、病理组织学检查确诊, 排除患有其

他心肺疾病、肝肾疾病、精神疾病、血液病、免疫性疾病、感染性疾病、手术禁忌证的患者。根据雌激素受体检测结果分为两组, 雌激素受体阳性患者 57 例为观察组, 年龄为 21 ~ 64 ( $42.3 \pm 10.7$ ) 岁, 体重 41 ~ 68 ( $53.7 \pm 6.7$ ) kg。雌激素受体阴性患者 49 例为对照组。年龄为 20 ~ 66 ( $43.7 \pm 11.5$ ) 岁, 体重 40 ~ 67 ( $53.4 \pm 7.1$ ) kg。两组患者体重、年龄差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ), 具有可比性。本研究已取得患者同意, 且经医院伦理委员会通过。

**1.2 方法** 整理患者的病历资料, 将其进行分类, 行组织学分类时, 参考 1988 年国际妇科病理协会制定的分类标准, 整理指标为子宫内膜样癌、乳头状腺瘤、透明细胞癌。行临床分期分类时, 参考 1988 年国际妇产科联盟制定的子宫内膜癌手术-病理分期进行分类, I 期癌仅局限于宫体, II 期癌累及宫颈但未见子宫外病变, III 期癌散播于子宫外盆腔内, 但未累及膀胱和直肠。行组织分化时, 非鳞状或桑葚状实性生长类型不足 5% 属于高分化, 非鳞状或桑葚状实性生长类型在 6% ~ 50% 属于中分化, 非鳞状或桑葚状实性生长类型高于 50% 属于低分化。免疫组化所用试剂均购自于福州迈新生物技术开发有限公司, 严格按照试剂盒操作说明术进行。采用免疫组化 SP 法对子

子宫内膜癌患者行雌激素受体检测,取患者的子宫内膜癌石蜡组织,将其切成 5 nm 厚度的切片,进行脱蜡和水洗后使用 PBS 冲洗,再用 3% 过氧化氢甲醇溶液封闭,室温下封闭 10 min,然后用 PBS 冲洗,加羊血清 10 min,加一抗,于 4 ℃ 冰箱内过夜,使用 PBS 冲洗后滴加二抗,用 PBS 冲洗后行 DAB 染色,然后水洗,使用苏木精复染。

1.3 评定标准 免疫组化评分的评定标准:以胞浆或胞膜棕黄色颗粒状沉积为阳性。先按阳性细胞比例将无、1% ~ 25%、26% ~ 50%、51% ~ 75%、76% ~ 100% 分别计为 0 ~ 4 分;再按染色强度将无、弱、中、强分别计为 0 ~ 3 分,其中不着色 0 分,黄色 1 分,棕黄色 2 分,黄褐色 3 分;最后综合两部分得分相乘,总分最高为 12 分,分数越高,阳性越强。

1.4 统计学处理 用 SPSS16.0 软件进行统计学分析和处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间资料比较采用 *F* 检验;计数资料用率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Logistic 回归法行多因素分析,相关性采用 Pearson 相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 子宫内膜癌中雌激素受体表达与临床病理参数的关系分析 观察组患者组织学分类多为子宫内膜样癌和乳头状腺瘤,组织分化多为高分化,临床分期多为 I 期。对照组患者组织学分类多为子宫内膜样癌,组织分化多为低中分化,临床分期多为 I 期和 II 期。观察组患者肌层浸润率、淋巴结转移率均明显低于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 1。

2.2 子宫内膜癌中雌激素受体表达与临床病理参数的相关性分析 子宫内膜癌雌激素受体表达与组织学分类、组织分化、肌层浸润、淋巴结转移、临床分期呈明显负相关性 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 2。

2.3 子宫内膜癌中雌激素受体与临床病理参数的多因素分析 多因素分析结果显示,组织学分类、组织分化、肌层浸润、淋巴结转移、临床分期均是子宫内膜癌雌激素受体的影响因素 ( $P$  均  $< 0.01$ ),其中以组织分化影响最大。见表 3。

2.4 子宫内膜癌患者各组间的免疫组化评分比较 观察组患者免疫组化评分明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。非子宫内膜样癌患者免疫组化评分明显高于子宫内膜样癌患者 ( $P < 0.05$ )。组织分化越高,免疫组化评分越高 ( $P < 0.05$ )。肌层浸润患者免疫组化评分显著降低 ( $P < 0.05$ )。淋巴结转移患者免疫

表 1 子宫内膜癌中雌激素受体表达与临床病理参数的关系分析 例(%)

项目	对照组( <i>n</i> = 49)	观察组( <i>n</i> = 57)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
组织学分类				
子宫内膜样癌	48(98.0)	39(68.4)	16.421	0.000
乳头状腺瘤	0	15(26.3)		
透明细胞癌	1(2.0)	3(5.3)		
组织分化				
高分化	5(10.2)	52(91.2)	72.248	0.000
中分化	10(20.4)	4(7.0)		
低分化	34(69.4)	1(1.8)		
肌层浸润				
有	26(53.1)	11(19.3)	13.219	0.000
无	23(46.9)	46(80.7)		
淋巴结转移				
有	28(57.1)	7(12.3)	23.978	0.000
无	21(42.9)	50(87.7)		
临床分期				
I 期	36(73.5)	53(93.0)	7.455	0.024
II 期	10(20.4)	3(5.3)		
III 期	3(6.1)	1(1.8)		

表 2 子宫内膜癌中雌激素受体的表达与临床病理参数的相关性分析

指标	组织学分类	组织分化	肌层浸润	淋巴结转移	临床分期
<i>r</i> 值	-0.436	-0.467	-0.815	-0.341	-0.672
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 子宫内膜癌中雌激素受体的表达与临床病理参数的多因素分析

项目	$\beta$ 值	Wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI 值
组织学分类	0.459	11.783	0.000	2.679	1.720 ~ 3.426
组织分化	0.592	16.821	0.000	3.457	2.132 ~ 4.982
肌层浸润	0.428	10.514	0.000	2.371	1.627 ~ 3.058
淋巴结转移	0.531	14.026	0.000	3.024	1.897 ~ 4.129
临床分期	0.364	8.715	0.000	1.986	1.403 ~ 2.642

表 4 子宫内膜癌患者各组间的免疫组化评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	免疫组化评分(分)	<i>t</i> 或 <i>F</i> 值	<i>P</i> 值
组别			
对照组	5.37 ± 0.94	4.509	0.045
观察组	6.12 ± 1.03		
组织学分类			
子宫内膜样癌	5.08 ± 0.75	5.638	0.034
乳头状腺瘤	7.36 ± 0.27		
透明细胞癌	6.70 ± 0.38		
组织分化			
高分化	7.19 ± 0.64	7.792	0.013
中分化	6.25 ± 0.43		
低分化	4.80 ± 0.58		
肌层浸润			
有	4.63 ± 0.91	6.471	0.026
无	6.28 ± 0.74		
淋巴结转移			
有	4.51 ± 0.83	7.023	0.020
无	6.35 ± 0.62		
临床分期			
I 期	7.06 ± 0.71	7.425	0.016
II 期	6.31 ± 0.54		
III 期	4.93 ± 0.27		

组化评分显著降低( $P < 0.05$ )。临床分期越高,免疫组化评分越低( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 3 讨论

子宫内膜癌又可称为子宫体癌,是指子宫内膜发生的癌,绝大多数为腺癌,是女性生殖道常见的一种恶性肿瘤疾病,高发年龄为 58~61 岁,约占女性癌症总数的 7%,占女性生殖道恶性肿瘤的 20%~30%,近年其发病率有上升趋势,已趋于接近甚至超过宫颈癌,已成为威胁公众健康的常见病症,明显影响着患者的预后<sup>[7-9]</sup>。子宫内膜癌的早期无明显症状,难以发现,随着病情的进一步发展,可出现阴道流血、阴道排液、疼痛等症状。目前对于子宫内膜癌的病因不十分清楚,多数学者认为内膜癌有两种类型,可能有两种发病机制。一种是在无孕酮拮抗的雌激素长期作用下,子宫内膜发生增生性改变,最后导致癌变,但肿瘤分化较好,另一类发病机制不清楚,可能与基因变异有关,多见于绝经后老年人,体型瘦,雌激素水平不高。在癌灶周围可以是萎缩的子宫内膜,肿瘤恶性度高,分化差,预后不良。

雌激素受体是临床常见的一种内分泌激素<sup>[10-12]</sup>,包括两大类:一是经典的核受体,包括 ERa 和 ERb,它们位于细胞核内,介导雌激素的基因型效应,即通过调节特异性靶基因的转录而发挥“基因型”调节效应;二是膜性受体,包括经典核受体的膜性成分以及属于 G 蛋白偶联受体家族的 GPER1 (GPR30)、Gaq-ER 和 ER-X,它们介导快速的非基因型效应,通过第二信使系统发挥间接的转录调控功能,其中一些似乎只在脑局部起作用。这两类受体在机体内的分布具有组织/细胞特异性,参与了对诸如生殖、学习、记忆、认知等多种功能的调节。

手术治疗是子宫内膜癌的首选治疗方案,以诊断性刮宫病理作为诊断基础,已被临床广泛采用。以往的诊断和治疗是以患者的病史、体检结果、术前诊断和术前病理检查确诊的,但不能有效估计癌症的病变范围,预后不佳。因而后来采用了手术病理分期,利用了 B 超、MRI、CT 等辅助手段,结合术中全面探查和有效的腹腔冲洗,配合细胞学检查和标本剖视来进行,可有效确定患者的病变范围和病变程度,安全性更高,效果更好。由于子宫内膜癌的病理分期、组织分级、肌层浸润、淋巴结转移情况均与患者的预后密切相关,因而要准确定位和定性。免疫组织化学为患者疾病的诊断和治疗提供了科学依据。免疫组织化学又称免疫细胞化学,是指带显色剂标记的特异性抗体在组织细胞原位通过抗原抗体反应和组织化学的

呈色反应,对相应抗原进行定性、定位、定量测定的一项新技术。它把免疫反应的特异性、组织化学的可见性巧妙地结合起来,借助显微镜(包括荧光显微镜、电子显微镜)的显像和放大作用,在细胞、亚细胞水平检测各种抗原物质,具有高度的敏感性和实用性的免疫酶技术。

雌激素受体在子宫内膜癌的发生、发展过程中发挥着重要作用,雌激素可促进机体子宫内膜细胞的有丝分裂,显著增加机体细胞 DNA 突变的数量和风险,可造成内膜增生,而内膜增生是内膜癌发病的基础。雌激素受体可与相应激素结合形成复合物,通过活化的形式结合到染色体特定部位,可造成基因活化,启动转录合成新 mRNA,继而生成新蛋白质,通过这些具有生物学功能的蛋白质调节细胞的生长和代谢。

本研究结果表明,观察组患者组织学分类多为子宫内膜样癌和乳头状腺瘤,组织分化多为高分化,临床分期多为 I 期。对照组患者组织学分类多为子宫内膜样癌,组织分化多为低中分化,临床分期多为 I 期和 II 期。观察组患者肌层浸润率、淋巴结转移均明显低于对照组,说明组织学分类、组织分化、肌层浸润、淋巴结转移、临床分期均是子宫内膜癌雌激素受体表达的影响因素。子宫内膜癌雌激素受体与组织学分类、组织分化、肌层浸润、淋巴结转移、临床分期呈明显负相关性。观察组患者免疫组化评分明显高于对照组。非子宫内膜样癌患者免疫组化评分明显高于子宫内膜样癌患者。组织分化越高,免疫组化评分越高。肌层浸润患者免疫组化评分显著降低。淋巴结转移患者免疫组化评分显著降低。临床分期越高,免疫组化评分越低。综上所述,子宫内膜癌中雌激素受体水平与临床病理参数(组织学分类、组织分化、肌层浸润、转移、临床分期)密切相关。临床病理参数越严重,子宫内膜癌中雌激素受体阳性表达率越低,免疫组化评分越低。

### 参考文献

- [1] Shimamoto K, Saito T, Okadome M, et al. Prognostic significance of the treatment-free interval in patients with recurrent endometrial cancer[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014, 175:92-96.
- [2] Bowes H, Jones G, Thompson J, et al. Understanding the impact of the treatment pathway upon the health-related quality of life of women with newly diagnosed endometrial cancer - a qualitative study[J]. *Eur J Oncol Nurs.* 2014, 18(2):211-217.
- [3] Dias DS, Bueloni-Dias FN, Dias R, et al. Usefulness of clinical, ultrasonographic, hysteroscopic, and immunohistochemical parameters in differentiating endometrial polyps from endometrial cancer[J]. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014, 21(2):296-302.
- [4] 周芳芳,王娟,滕银成. 子宫内膜癌组织中上皮型钙黏蛋白、神

- 经型钙黏蛋白、雌激素受体、孕激素受体和 P53 的表达及意义 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(19): 5645-5649.
- [5] 郑晓霞, 张宁, 郭伟男, 等. 雌激素受体、孕激素受体及增殖细胞核抗原在子宫内膜癌中的表达及意义 [J]. 疑难病杂志, 2011, 10(7): 515-516.
- [6] 孙冬霞, 孙峰端, 李彩红, 等. c-erbB-2 蛋白与雌激素受体  $\beta$  亚型在子宫内膜癌中的表达及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5590-5591.
- [7] Ko EM, Walter P, Jackson A, et al. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(2): 438-442.
- [8] Koskas M, Genin AS, Graesslin O, et al. Evaluation of a method of predicting lymph node metastasis in endometrial cancer based on five pre-operative characteristics [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 172: 115-119.
- [9] Delotte J, Desantis M, Frigenza M, et al. Cyto-reductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of endometrial cancer with peritoneal carcinomatosis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 172: 111-114.
- [10] 刘丽, 陈育梅, 何雪芬. 子宫内膜癌患者血清胰岛素与子宫内膜雌激素受体相关性研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2013, 23(1): 43-45.
- [11] 姚微, 黄华, 花敏慧, 等. 子宫内膜息肉及子宫内膜癌组织中雌激素受体  $\beta$  的甲基化与表达研究 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2013, 5(3): 179-182.
- [12] 魏桎楠, 周冬梅, 吴凌, 等. 过表达 ER 恢复雌激素对子宫内膜癌 KLE 细胞中 Notch 信号通路的调控 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(16): 3001-3004.

收稿日期: 2016-02-18 编辑: 王娜娜

## · 临床研究 ·

# 胃癌术后化疗前后检测外周血细胞角蛋白 20 mRNA 的临床意义

艾冬梅<sup>1</sup>, 王宝娟<sup>1</sup>, 乔秀真<sup>2</sup>, 国义民<sup>3</sup>, 王震生<sup>4</sup>

1. 衡水市第二人民医院肿瘤科, 河北 衡水 053000; 2. 衡水市第二人民医院检验科, 河北 衡水 053000;  
3. 衡水市第二人民医院腹部外科, 河北 衡水 053000; 4. 衡水市第二人民医院麻醉科, 河北 衡水 053000

**摘要:** **目的** 探究胃癌患者术后化疗前后外周血细胞角蛋白 20(CK20 mRNA)的水平用作评估化疗效果的临床意义。**方法** 对衡水市第二人民医院收治的 29 例胃癌患者术后进行化疗辅助治疗(FOLFOX4),分别在化疗前后的各时点收集患者的外周血,采用荧光定量 PCR(RT-PCR)检测外周血中 CK20 mRNA 表达。对照组为 18 例健康志愿者。**结果** 于化疗前一周进行检测,选取胃癌患者中有 23 例(79.3%)表达 CK20 mRNA,6 例(20.7%)不表达;有 15 例(51.7%)的 CK20 mRNA 表达升高,8 例(27.6%)降低;CK20 mRNA 表达量  $2.57 \pm 3.12$ 。开始化疗时检测 CK20 mRNA 表达量  $3.12 \pm 1.98$ ,与化疗前一周比较差异显著( $P < 0.05$ )。于化疗 1 周期后检测,20 例(72.4%)患者表达 CK20 mRNA,表达量  $1.89 \pm 1.43$ ,与开始化疗时检测值比较有明显差异( $P < 0.05$ )。**结论** 经过化疗胃癌患者术后外周血中 CK20 mRNA 表达降低,提示通过检测化疗前后外周血中 CK20 mRNA 表达可以预测胃癌患者术后的化疗效果。

**关键词:** 胃癌; 细胞角蛋白 20; 化疗; 荧光定量 PCR

**中图分类号:** R 735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)07-0927-03

胃癌是目前我国常见恶性肿瘤之一,目前胃癌在临床上常用的治疗方法还是以手术为主。术后化疗可以及时杀灭肿瘤生长时扩散转移入血液的微量癌细胞。近年来研究发现,施用胃癌辅助化疗患者相对于单纯手术治疗患者的总生存期(OS)及无病生存期(DFS)危险比分别降低为 20%、30%<sup>[1]</sup>。但不同个

体由于个体差异造成的对化疗药物敏感性不同,造成化疗效果存在明显的个体间差异。细胞角蛋白(cytokeratin,CK)主要分布于外胚层细胞中的中间纤维丝,仅表达于上皮来源的细胞。CK20 具有更加严格的上皮特异性分布,其余组织或细胞则不表达<sup>[2]</sup>,具有重要的临床意义。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2012 年 2 月至 2014 年 2 月收治的行胃癌根治术患者 29 例,全部病例均在术