

# 子宫内膜癌分子标志物与临床病理特征及预后的关系

姚远洋<sup>1</sup>, 徐文展<sup>1</sup>, 王悦<sup>1</sup>, 沈丹华<sup>2</sup>, 王建六<sup>1△</sup>, 魏丽惠<sup>1</sup>

(北京大学人民医院 1. 妇产科, 2. 病理科; 北京 100044)

**[摘要]** **目的:**探讨子宫内膜癌中雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterin receptor, PR)、第10染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)、p53及Ki-67的表达与临床、病理特征及预后的关系。**方法:**收集200例原发性子宫内膜癌患者的临床信息、组织病理、免疫组织化学结果及随访资料,进行统计学分析。**结果:**(1)子宫内膜癌病例中ER、PR、PTEN、p53的阳性表达率分别为86.5%、85.5%、82.1%和49.2%;Ki-67在癌灶中的阳性表达率为46.9%±24.7%。(2)妊娠次数与PR阳性表达呈负相关( $r = -0.191, P = 0.007$ ),而发病年龄、分娩次数与p53阳性表达呈正相关( $r = 0.184, P = 0.041; r = 0.255, P = 0.004$ )。(3)子宫内膜样腺癌中ER、PR、p53阳性率与其他类型内膜癌比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。(4)ER阳性表达与手术病理分期呈负相关( $r = -0.176, P = 0.013$ ),其中I期患者的ER阳性率高于II期及以上患者( $P = 0.015$ )。(5)ER、PR阳性表达与组织学分级呈负相关( $r = -0.217, P = 0.002; r = -0.317, P = 0.000$ ),但p53、Ki-67表达与其呈正相关( $r = 0.327, P = 0.000; r = 0.465, P = 0.000$ );组织学III级的ER、PR、p53、Ki-67表达与其他级别比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。(6)ER阳性表达与肌层浸润深度呈负相关( $r = -0.142, P = 0.047$ ),有或无深肌层浸润两者比较,ER、PR表达率差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。(7)多因素生存分析显示,PR表达的差异对总生存时间的影响有统计学意义( $P = 0.011$ )。**结论:**术前对诊断性刮宫标本进行免疫组织化学研究有助于全面了解子宫内膜癌的临床病理特征;除PR外,ER、PTEN、p53及Ki-67的表达情况对患者临床预后的预测意义较小。

**[关键词]** 子宫内膜肿瘤;受体,雌激素;孕激素类;免疫组织化学;预后

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2011)05-0743-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-167X.2011.05.022

## Relationships between the molecular biomarkers and the clinicopathologic features and prognosis in endometrial carcinoma

YAO Yuan-yang<sup>1</sup>, XU Wen-zhan<sup>1</sup>, WANG Yue<sup>1</sup>, SHEN Dan-hua<sup>2</sup>, WANG Jian-liu<sup>1△</sup>, WEI Li-hui<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, 2. Department of Pathology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the relationships between the expressions of estrogen receptor (ER), progesterin receptor (PR), phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten (PTEN), p53, Ki-67 and the clinicopathologic features and prognosis in endometrial carcinoma. **Methods:** The data of clinical characteristics, pathological types, histological grades, follow-ups and the expressions of molecular markers detected by immunohistochemistry, and collected from 200 patients with primary endometrial carcinoma, were analyzed. **Results:** (1) In the cases of endometrial carcinoma, the expression rates of ER, PR, PTEN, p53 were 86.5%, 85.5%, 82.1%, and 49.2%, respectively. The expression level of Ki-67 in the tumor tissues was 46.9%±24.7%. (2) A negative correlation was observed between the gravidity and the expression of PR ( $r = -0.191, P = 0.007$ ). On the other hand, age and parturition time were in positive correlation with the expression of p53 ( $r = 0.184, P = 0.041; r = 0.255, P = 0.004$ ). (3) The expression rates of ER, PR and p53 in the endometrioid carcinoma exhibited significant differences comparing with other types ( $P < 0.01$ ). (4) A negative correlation was found between the expression of ER and the FIGO staging ( $r = -0.176, P = 0.013$ ). The positive rate of ER in the cases with Stage I was higher than that in cases with Stage II and above ( $P = 0.015$ ). (5) A negative correlation was found between the histological grade and the expressions of ER and PR ( $r = -0.217, P = 0.002; r = -0.317, P = 0.000$ ), however, a positive correlation was detected between the grade

**基金项目:**教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20090001110085)资助 Supported by the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education

△ Corresponding author's e-mail, wjianliu@netease.com

网络出版时间:2011-9-27 8:39:36 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20110927.0839.007.html>

with the expressions of p53 and Ki-67 ( $r=0.327$ ,  $P=0.000$ ;  $r=0.465$ ,  $P=0.000$ ). Compared with the grade 3 tumors, the other grades exhibited significant different expression levels of ER, PR, p53, and Ki-67 ( $P<0.01$ ). (6) A negative correlation was observed between the depth of myometrial invasion and the positive rate of ER ( $r=-0.142$ ,  $P=0.047$ ). There were statistically significant different expression rates of ER and PR between the cases whether the cancer invaded the deep myometrium or not ( $P<0.05$ ). (7) Multivariate survival analysis showed that patients with PR (+) had longer overall survival than those with PR (-) ( $P=0.011$ ). **Conclusion:** The immunohistochemical study of endometrium samples obtained from dilatation and curettage of uterine will be beneficial to the understanding of the clinicopathologic features of the endometrial carcinoma before the operation. The value of estimating the prognosis using the expressions of ER, PTEN, p53 and Ki-67 was negative, except for the expression of PR.

**KEY WORDS** Endometrial neoplasms; Receptors, estrogen; Progestins; Immunohistochemistry; Prognosis

子宫内膜癌是女性生殖系统常见三大恶性肿瘤之一,约占女性癌症的7%,占女性生殖系统恶性肿瘤的20%~30%。近年来,在世界范围内,子宫内膜癌的发病有上升趋势,并呈年轻化<sup>[1]</sup>。本文对200例子宫内膜癌病例的临床及病理资料进行回顾性分析,探讨子宫内膜癌中雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progestin receptor, PR)、第10染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)、p53、Ki-67的表达及其与临床、病理特征和预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

**1.1.1 研究对象** 选择2002年6月至2008年10月北京大学人民医院妇科收治的原发性子宫内膜癌患者200例,年龄为 $57.1 \pm 10.4$ 岁,其中绝经后患者134例,中位绝经年限10.0年(1~38年),中位初潮年龄15.0岁(11~20岁),中位孕次3.0次(0~10次),中位产次2.0次(0~7次)。合并高血压病86例、糖尿病47例、脂肪肝20例、冠心病12例、不孕症10例、肝硬化3例、慢性肾功能不全2例;乳腺癌术后3例(发病时间分别为5年前、12年前和15年前),结肠癌术后1例(发病时间为13年前),甲状腺癌术后1例(发病时间为6年前);术中发现合并卵巢癌3例,结肠癌1例,输卵管癌1例。所有病例术前均未进行放、化疗或内分泌治疗,诊断均经诊断性刮宫或手术病理证实。

**1.1.2 手术病理分期** 198例手术患者以2009年5月FIGO公布的子宫内膜癌手术-病理分期为标准进行分期;2例未手术者按临床分期标准(FIGO,1971)进行分期。I期患者155例(77.5%),其中IA期126例(63.0%)、IB期29例(14.5%);II期21例

(10.5%);III期21例(10.5%),其中盆腔淋巴结转移(III C1期)10例(5.0%),腹主动脉旁淋巴结转移(III C2期)4例(2.0%);IV期3例(1.5%)。

**1.1.3 组织病理学** 子宫内膜样腺癌185例(92.5%),浆液性腺癌7例(3.5%),透明细胞腺癌3例,移行细胞癌1例,混合性腺癌4例(1例内膜样腺癌与未分化癌组成,3例内膜样腺癌与浆液性腺癌组成)。肿瘤细胞组织学分级:G1(高分化)62例(31.0%),G2(中分化)98例(49.0%),G3(低分化)40例(20.0%)。肌层浸润程度:无肌层浸润者16例(8.0%),浸润深度 $\leq 1/2$ 及 $> 1/2$ 肌壁者分别为141例(70.5%)和40例(20.0%),不详者3例(1.5%)。

**1.1.4 治疗** 198例患者接受了手术治疗,手术范围按中华妇产科学会妇科肿瘤学组规定的范围进行。2例患者因高龄、严重内科合并症未行手术,其中1例接受了放疗。手术患者中,23例术后未进行辅助治疗,86例仅进行了内分泌治疗,45例进行了化疗(含29例内分泌治疗),8例进行了放疗(含4例内分泌治疗),37例进行了化疗+放疗(含18例内分泌治疗)。

### 1.2 随访情况

由专人进行电话随访及病历查询,并对患者临床资料进行收集、整理。

复发的诊断标准<sup>[2]</sup>:治疗停止6个月以上,出现以下情况之一并除外再发癌可能者:(1)妇科检查或者影像学检查发现盆腹腔或远处出现可测量的占位性病灶;(2)未发现可测量占位性病灶,但血清肿瘤标记物CA125和/或CP2等持续升高;(3)出现胸水或腹水,细胞学检查找到癌细胞。治疗停止6个月以内,出现上述情况之一者则为疾病未控。

随访终点:(1)死亡,(2)存活者随访时间截至2009年2月28日。计算无瘤生存期(progression free survival, PFS)及总生存时间(overall survival, OS)。

### 1.3 方法

采用免疫组织化学 EnVision 法<sup>[3]</sup>:组织石蜡切片脱蜡至水,3% (体积分数)过氧化氢室温孵育 10 min,蒸馏水冲洗,抗原修复;PBS 液冲洗,滴加一抗,4 ℃ 过夜;PBS 液冲洗后滴加二抗,37 ℃ 孵育 30 min;PBS 液冲洗,显色,自来水冲洗,复染、脱水、透明、封固。试剂 ER、PR、p53、Ki-67 抗体以及 EnVision 试剂盒购自美国 Zymed 公司,PTEN 试剂盒购自丹麦 DAKO 公司。

### 1.4 结果判定

ER、PR、PTEN、p53 及 Ki-67 阳性表达均位于细胞核,呈棕黄色。组织切片于高倍镜下计数阳性细胞占同类细胞数目的百分比,随机选取 10 个高倍视野取平均数,阳性细胞数 >10% 为阳性结果(图 1、2)。

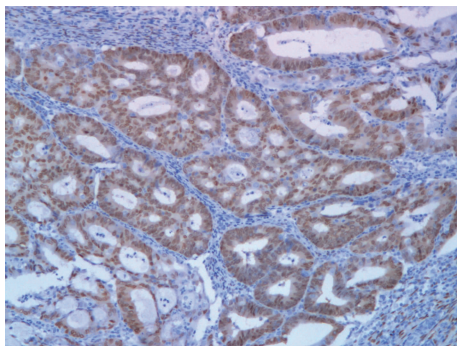


图 1 子宫内膜腺癌(I级)PR 呈阳性表达(EnVision 法, ×100)

Figure 1 Endometrioid adenocarcinoma (G1), PR (+) (EnVision method, ×100)

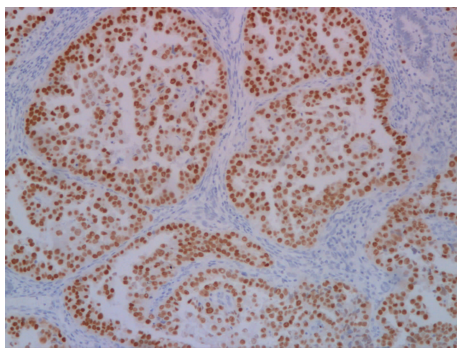


图 2 子宫内膜浆液性腺癌,肿瘤性腺上皮呈现 p53 阳性表达(EnVision 法, ×100)

Figure 2 Endometrial serous adenocarcinoma: p53 was expressed in neoplastic epithelium (EnVision method, ×100)

### 1.5 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计软件进行  $\chi^2$  检验、非参数检验、Spearman 相关分析、Kaplan-Meier 生存分析及 Cox 回归分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 子宫内膜癌病例中 ER、PR、PTEN、p53 及 Ki-

### 67 的表达情况

ER、PR、PTEN 和 p53 阳性表达率分别为 86.5% (173/200)、85.5% (171/200)、82.1% (92/112) 和 49.2% (61/124);75 例患者 Ki-67 阳性表达率为  $46.9\% \pm 24.7\%$ 。本研究部分病例 PTEN、p53 及 Ki-67 数据缺失。

### 2.2 随访情况

子宫内膜癌患者 200 例,随访 187 例,失访 13 例,随访率为 93.5%,随访时间最长为 77 个月。疾病未控 4 例、复发 13 例、死亡 6 例,分别占 2.1%、7.0% 和 3.2%。复发时间为  $(20.6 \pm 6.7)$  个月。复发部位:阴道断端复发 1 例(7.7%),膀胱直肠转移 2 例(15.4%),盆腹腔转移 5 例(38.5%),肝转移 1 例(7.7%),锁骨下淋巴结转移 1 例(7.7%),血清肿瘤标志物升高 3 例(23.1%)。6 例死亡患者中,3 例因内膜癌复发死亡,2 例肿瘤未控死亡,1 例死于非肿瘤疾病。无复发存活患者 170 例,1 例术后 30 个月诊断乳腺癌,1 例术后 44 个月诊断结肠癌。

### 2.3 发病年龄、绝经年限、初潮年龄及孕/产次与 ER、PR、PTEN、p53、Ki-67 表达的关系

妊娠次数与 PR 阳性表达呈负相关( $r = -0.191$ ,  $P = 0.007$ ),而发病年龄、分娩次数与 p53 阳性表达呈正相关( $r = 0.184$ ,  $P = 0.041$ ;  $r = 0.255$ ,  $P = 0.004$ ),但上述三者的相关系数均较小。绝经年限、初潮年龄与 ER、PR、PTEN、p53、Ki-67 的表达均无关( $P > 0.05$ )。

### 2.4 组织类型、手术分期及组织学分级与 ER、PR、PTEN、p53、Ki-67 表达的关系

由表 1 可见,子宫内膜样腺癌与其他类型内膜癌比较,ER、PR、p53 的阳性率有显著差异( $P < 0.01$ )。手术病理分期与 ER 阳性表达呈负相关( $r = -0.176$ ,  $P = 0.013$ ),分期越高,阳性率越低,其中 I 期患者 ER 阳性率高于 II 期及以上患者( $P = 0.015$ )。肿瘤的组织学分级与 ER、PR 阳性表达呈负相关( $r = -0.217$ ,  $P = 0.002$ ;  $r = -0.317$ ,  $P = 0.000$ ),级别越高,阳性率越低;与 p53、Ki-67 表达则呈正相关( $r = 0.327$ ,  $P = 0.000$ ;  $r = 0.465$ ,  $P = 0.000$ ),级别越高,阳性率越高;其中组织学 3 级的患者 ER、PR、p53、Ki-67 的表达与其他级别有显著差异( $P < 0.01$ )。

### 2.5 肌层浸润、淋巴结转移与 ER、PR、PTEN、p53、Ki-67 表达的关系

由表 1 可见,肌层浸润深度与 ER 阳性表达呈负相关( $r = -0.142$ ,  $P = 0.047$ ),浸润越深,阳性率越低( $P < 0.05$ )。淋巴结有或无转移相比,ER、PR、PTEN、p53 及 Ki-67 的表达无显著差异( $P > 0.05$ )。

表 1 ER、PR、PTEN、p53 及 Ki-67 的表达与临床病理结果的关系

Table 1 The relationships between the expression of ER, PR, PTEN, p53, Ki-67 and the clinicopathologic results

Content	ER( + ) (n, %)	P value (r)	PR( + ) (n, %)	P value (r)	PTEN( + ) (n, %)	P value	p53( + ) (n, %)	P value (r)	Ki-67 (MR)	P value (r)
Pathological type										
Endometrioid	164 (88.6)	0.007	165 (89.2)	0.000	84 (82.4)	1.000	50 (44.2)	0.000	37.47	0.305
Other types	9 (60.0)		6 (40.0)		8 (80.0)		11 (100.0)		50.67	
FIGO staging										
Stage I	139 (89.7)	0.013	136 (87.7)	0.082	69 (81.2)	0.683	45 (46.4)	0.230	36.73	0.222
Stage II	17 (81.0)	-0.176	17 (81.0)		10 (90.9)		6 (54.5)		44.90	
Stage III	14 (66.7)		16 (76.2)		11 (78.6)		9 (64.3)		45.83	
Stage IV	3 (100.0)		2 (66.7)		2 (100.0)		1 (50.0)			
Histological grade										
G1	57 (93.4)	0.002	60 (98.4)	0.000	24 (80.0)	0.344	14 (40.0)	0.000	27.74	0.000
G2	87 (88.8)	-0.217	84 (85.7)	-0.317	42 (79.2)		20 (34.5)	0.327	34.59	0.465
G3	29 (70.7)		27 (65.9)		26 (89.7)		27 (87.1)		57.29	
Myometrial invasion										
No	15 (93.8)	0.047	14 (87.5)	0.062	7 (87.5)	0.642	7 (70.0)	0.990	24.71	0.579
≤1/2	125 (88.7)	-0.142	125 (88.7)		68 (82.9)		39 (43.8)		39.72	
>1/2	31 (77.5)		30 (75.0)		16 (80.0)		13 (56.5)		35.77	
Lymphatic metastasis										
Negative	162 (87.1)	0.410	159 (85.5)	1.000	84 (81.6)	1.000	57 (49.1)	1.000	38.11	0.830
Positive	11 (78.6)		12 (85.7)		8 (88.9)		4 (50.0)		35.33	

n, positive cases; r, correlation coefficient; MR, mean rank (continuous variable, nonparametric test).

## 2.6 临床预后与 ER、PR、PTEN、p53、Ki-67 表达的关系

随访的 187 例患者中,5 例术中发现同时合并其他肿瘤,2 例合并新发肿瘤,术后均因此接受了化疗,是否影响子宫内膜癌预后尚不清楚,予以剔除。

**2.6.1 单因素生存分析结果** 对发病年龄、手术分期、组织类型、组织学分级、肌层浸润、淋巴转移、免疫组织化学 ER、PR、PTEN、p53、Ki-67 的表达及治疗方式进行单因素生存分析 (Kaplan-Meier 法, Log rank 检验),结果显示手术分期、组织类型、组织学分级、肌层浸润、淋巴转移、PR 表达 (图 3) 及治疗方式等 7 项指标对 PFS 的影响有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 2); 手术分期、组织类型、组织学分级、肌层浸润、PR 表达及治疗方式等 6 项指标对 OS 的影响有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表 2)。

**2.6.2 Cox 回归分析结果** 对单因素分析中有统计学意义的指标进行多因素生存分析 (Cox 回归, 后退法),结果显示手术分期和组织类型对 PFS 的影响有统计学意义 ( $P = 0.000, 0.012$ ; 表 3、图 4), 而

组织类型与 PFS 的关系更为密切。肌层浸润程度和 PR 不同表达对 OS 的影响有统计学意义 ( $P = 0.007, 0.011$ ), 其中肌层浸润程度与 OS 的关系较密切。

## 3 讨论

Bokhman<sup>[4]</sup> 于 1983 年提出了子宫内膜癌发生的二元学说: I 型为雌激素依赖型, 与长期高雌激素刺激有关, 病理类型为内膜样腺癌, 肿瘤的生物学行为较好, 预后也较好; II 型为非雌激素依赖型, 发病与雌激素无明确关系, 病理类型多为浆液性腺癌, 少数为透明细胞癌等, 肿瘤的生物学行为较差, 预后也相对较差。然而在临床实践中, 仅仅依靠病理类型是无法判断肿瘤生物学行为的, 内膜样腺癌病例也并不完全符合 I 型内膜癌的描述, 如深肌层浸润、化疗耐药等恶性程度高者在内膜样癌中也是屡见不鲜, 所以要掌握肿瘤的生物学特性, 预判其恶性行为, 需要研究代表性分子特征, 选择个体化治疗方案。

表2 子宫内膜癌患者单因素生存分析(无瘤生存期)

Table 2 Univariate survival analysis of the patients in endometrial carcinoma (PFS)

Factor	PFS(month)			P value
	n (%)	Mean of PFS(month)	$\chi^2$	
Age(year)				
<50	37(20.6)	71.514	2.551	0.110
≥50	143(79.4)	67.430		
FIGO staging			134.681	0.000
Stage I	140(77.8)	72.923		
Stage II	18(10.0)	68.348		
Stage III	19(10.6)	32.734		
Stage IV	3(1.7)	6.000		
Pathological type			9.753	0.002
Endometrioid	167(92.8)	70.663		
Other types	13(7.2)	43.338		
Histological grade			13.752	0.001
G1	54(30.0)	73.519		
G2	90(50.0)	71.125		
G3	36(20.0)	42.881		
Myometrial invasion			13.643	0.000
≤1/2	139(78.1)	72.517		
>1/2	39(21.7)	55.161		
Lymphatic metastasis			20.180	0.000
Negative	168(93.3)	70.852		
Positive	12(6.7)	32.536		
ER			1.154	0.283
Positive	156(86.7)	69.937		
Negative	24(13.3)	56.705		
PR			10.359	0.001
Positive	158(87.8)	71.209		
Negative	22(12.2)	48.438		
PTEN			0.344	0.557
Positive	85(81.7)	34.470		
Negative	19(18.3)	36.480		
p53			1.081	0.298
Positive	56(48.7)	49.865		
Negative	59(51.3)	58.716		
Ki-67			0.001	0.982
≤50%	33(47.8)	54.254		
>50%	36(52.2)	38.242		
Therapy			106.672	0.000
Only surgery*	19(10.6)			
Only radiation	1(0.6)			
Surgery + MPA	80(44.4)			
Surgery + Chemotherapy	38(21.1)			
Surgery + radiation	8(4.4)			
Surgery + CRT	34(18.9)			

\* All the data is censored value; MPA, medroxy-progesterone acetate; CRT, chemoradiotherapy.

表3 子宫内膜癌患者 Cox 生存分析(无瘤生存期)

Table 3 Cox survival analysis of the patients in endometrial carcinoma (PFS)

Factor	B	SE	P value	Exp (B)
FIGO staging	1.555	0.284	0.000	4.736
Pathological type	1.861	0.743	0.012	6.432
PR	-1.105	0.565	0.051	0.331

B, regression coefficient; SE, standard error of B; Exp (B) = RR, risk ratio.

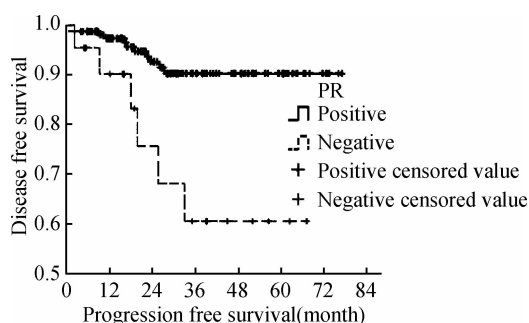


图3 PR 不同表达与子宫内膜癌患者预后关系的生存曲线

Figure 3 The survival curve of the relationship between the expression of PR and prognosis in endometrial carcinoma

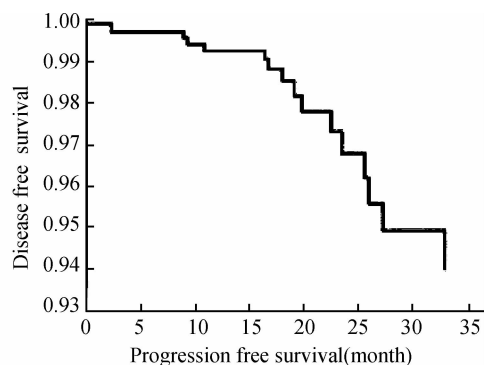


图4 子宫内膜癌患者生存曲线(Cox 回归)

Figure 4 The survival curve of the patients in endometrial carcinoma (Cox regression)

### 3.1 子宫内膜癌中 ER、PR 的表达特征

Jeon 等<sup>[5]</sup>研究认为,ER、PR 阳性表达与肿瘤组织学分级、肌层浸润相关,本研究结果显示,组织类型为非内膜样型内膜癌、组织学分级越高,ER、PR 阳性表达率越低( $P < 0.05$ );临床分期越高、肌层浸润越深,ER 阳性表达率越低( $P < 0.05$ )。上述结果与文献报道结果一致<sup>[6]</sup>,说明 ER、PR 的缺失与细胞恶性程度上升、侵袭性增加及向非激素依赖型肿瘤转化有关,测定 ER、PR 可以指导内分泌治疗<sup>[7]</sup>。本组资料还提示,随妊娠次数增多,PR 阳性表达率降低( $P < 0.01$ )。不育、未产为内膜癌的高危因素,相反,妊娠、分娩可降低患内膜癌的风险。若妊娠次数增多仍然罹患内膜癌,且 PR 阳性表达率降低,提示多产患者一旦发生内膜癌,则患非激素依赖型内膜癌的可能性高于激素依赖型内膜癌。本研究的单因素生存分析显示,PR 阳性表达的患者 PFS 及 OS 高于 PR 阴性者( $P < 0.05$ )。多因素生存分析中,PR 表达不同( $P = 0.051$ )对 PFS 的作用有待扩大样本量进一步验证;PR 阳性表达者 OS 高于 PR 阴性者( $P < 0.05$ ),即 PR 阳性者的预后更好。

### 3.2 子宫内膜癌中 PTEN 的表达特征

抑癌基因 PTEN 具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶

活性,能抑制细胞生长,诱导凋亡,该基因的突变及启动子甲基化均可使其功能丧失,促使子宫内膜细胞向肿瘤转化<sup>[8-9]</sup>。本研究中,患者一般情况如发病年龄、绝经年限、孕/产次等与 PTEN 表达无关。临床病理结果显示,PTEN 表达与临床分期、组织学分级、肌层浸润及淋巴结转移无关,且与患者 PFS 及 OS 也无关,与 Erkanli 等<sup>[10]</sup>的研究结果相符,提示 PTEN 基因突变是内膜癌发生的早期事件,在子宫内膜恶性转化中发挥作用,可能与肿瘤恶性程度上升无关。有学者认为 PTEN 突变与 I 型内膜癌有关<sup>[11]</sup>,但本研究显示内膜样癌与其他类型癌相比,PTEN 表达的差异无统计学意义,有待扩大样本量进一步研究证实。

### 3.3 子宫内膜癌中 p53 的表达特征

抑癌基因 p53 编码核磷酸蛋白,具有调节转录、抑制细胞生长、诱导凋亡的作用。p53 基因突变后失去正常抑癌作用,还可促进细胞恶性转化<sup>[12]</sup>,在发生突变时,其半衰期延长,可通过免疫组织化学染色检测到,呈细胞核表达。本研究结果显示,组织类型为非内膜样型内膜癌、组织学分级越高,p53 阳性表达率越高 ( $P < 0.01$ )。内膜癌 II 期及以上组的 p53 表达率高于 I 期组;深肌层浸润组高于浸润  $\leq 1/2$  组,但两者差异均无统计学意义,需扩大病例数量进一步研究。以上结果提示 p53 基因突变与细胞恶性程度上升相关,可能与内膜癌侵袭、进展过程有关。本研究中 p53 表达率与淋巴结转移及患者 PFS 及 OS 均无关。本组资料患者发病年龄、分娩次数与 p53 阳性表达呈正相关 ( $P < 0.05$ ),即发病年龄越大、分娩次数越多,p53 阳性表达率越高,提示罹患非内膜样型或组织学分级高的内膜癌可能性增大。

### 3.4 子宫内膜癌中 Ki-67 的表达特征

Ki-67 存在于增殖细胞核基质内,反映细胞的增殖状态,阳性率越高增殖越活跃<sup>[13]</sup>。本研究中,患者一般情况如发病年龄、绝经年限、孕/产次等与 Ki-67 表达无关。临床病理结果显示,组织学分级越高,Ki-67 阳性表达率越高 ( $P < 0.01$ )。非内膜样型内膜癌、临床分期上升时 Ki-67 阳性表达率也有升高,但差异无统计学意义,有待扩大病例数量,结果说明 Ki-67 表达与细胞恶性程度上升、增殖活跃相关,可能与内膜癌进展过程有关。本研究中 Ki-67 表达率与肌层浸润、淋巴结转移及患者 PFS 及 OS

均无关。

经过对子宫内膜癌常用的免疫组织化学指标进行研究后,我们总结了 ER、PR、p53 及 Ki-67 与组织病理类型之间,ER、Ki-67 与临床分期之间,ER、PR、p53 及 Ki-67 与组织学分级之间,以及 ER、PR 与肌层浸润之间的内在联系。术前通过诊断性刮宫标本获得免疫组织化学信息,并对这些分子标志物进行分析,有助于全面了解临床病理特征,对于预测肿瘤的生物学行为也具有一定意义。本研究中除 PR 与患者 OS 关系密切外,其他标志物对临床预后的预测意义均较小。今后尚需深入挖掘、筛选出能够准确反映肿瘤生物学特征,有效判断预后的分子标志物,建立新的分型系统,指导临床诊疗策略的制定。

### 参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] 王建六,魏丽惠,薛凤霞,等. 晚期子宫内膜癌 20 例复发转移特征及相关因素分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(9): 537-540.
- [3] Idrees MT, Schlosshauer P, Li G, et al. GLUT1 and p63 expression in endometrial intraepithelial and uterine serous papillary carcinoma [J]. Histopathology, 2006, 49(1): 75-81.
- [4] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 1983, 15(1): 10-17.
- [5] Jeon YT, Park IA, Kim YB, et al. Steroid receptor expressions in endometrial cancer: clinical significance and epidemiological implication [J]. Cancer Lett, 2006, 239(2): 198-204.
- [6] 高敏,魏丽惠,孙蓬明,等. 雌激素受体相关受体  $\alpha$  和雌激素受体  $\alpha$  在子宫内膜癌中的表达及临床意义 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2006, 38(5): 463-465.
- [7] 王志启,王建六,郭健,等. 内分泌辅助治疗子宫内膜癌的临床意义 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85(34): 2414-2419.
- [8] Salvesen HB, Stefansson I, Kalvenes MB, et al. Loss of PTEN expression is associated with metastatic disease in patients with endometrial carcinoma [J]. Cancer, 2002, 94(8): 2185-2191.
- [9] Salvesen HB, Stefansson I, Kretzschmar EI, et al. Significance of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population-based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expression [J]. Int J Oncol, 2004, 25(6): 1615-1623.
- [10] Erkanli S, Kayaselcuk F, Kucsu E, et al. Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium [J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(3): 1412-1418.
- [11] Boruban MC, Altundag K, Kilic GS, et al. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures [J]. Eur J Cancer Prev, 2008, 17(2): 133-138.
- [12] Hoffman WH, Biade S, Zilfou JT, et al. Transcriptional repression of the anti-apoptotic survivin gene by wild type p53 [J]. J Biol Chem, 2002, 277(5): 3247-3257.
- [13] Morsi HM, Leers MP, Jager W, et al. The patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neopeptide, the bcl-2 proto-oncogene, and the Ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium [J]. Int J Gynecol Pathol, 2000, 19(2): 118-126.

(2010-07-13 收稿)

( 本 文 编 辑 : 任 英 慧 )