

## 常见免疫组化标记物在子宫内膜癌中研究进展

李娜, 余远离, 钱延玲\*

延安大学附属医院 陕西延安

**【摘要】**子宫内膜癌又称子宫体癌是原发于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤为女性生殖道三大恶性肿瘤之一, 目前病理检查仍然是诊断该疾病的金标准, 虽然该诊断方法检出率较高, 但为创伤性操作, 部分合并疾病多的患者, 耐受度较差。免疫组化有助于子宫内膜癌的快速诊断及诊治, 因此本文主要针对常见免疫组化标记物进行总结分析。

**【关键词】**免疫组化标记物; 子宫内膜癌; 诊断方法; 恶性肿瘤

### Research progress of common immunohistochemical markers in endometrial cancer

Na Li, Yuanyuan Yu, Yanling Qian\*

Affiliated Hospital of Yan'an University Yan'an, Shaanxi

**【Abstract】** Endometrial cancer also known as uterine corpus cancer is an epithelial malignant tumor originating from the endometrium and is one of the three major malignant tumors of the female reproductive tract. Currently, pathological examination is still the gold standard for diagnosing this disease. The detection rate is high, but it is a traumatic operation and some patients with multiple diseases have poor tolerance. Immunohistochemistry is helpful for the rapid diagnosis, diagnosis and treatment of endometrial cancer, so this article mainly summarizes and analyzes common immunohistochemical markers.

**【Keywords】** Immunohistochemical markers; Endometrial cancer; Diagnostic method; Malignant tumor

#### 背景

子宫内膜癌又称子宫体癌是原发于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤为女性生殖道三大恶性肿瘤之一, 近年来发病率在全球范围内呈上升趋势, 尤其是在发达国家中最常见, 根据 2022 年美国癌症协会统计报告<sup>[1]</sup>2022 年美国预计子宫体癌新发病例数约为 65950 例占美国癌症病例的 7.1%; 预计美国因新发子宫体癌死亡病例数 12550 例占美国癌症死亡病例数的 4.4%, 预计中国新发病例约为 84520 例占中国癌症病例的 7.1%。然而中国自 2003—2005 年 2012—2015 年大约 1/2 癌种的 5 年生存率稳步上升其中包括食管癌、胃癌、子宫体癌、甲状腺癌、宫颈癌以及膀胱癌等。虽然子宫体癌早期发现率相对较高, 经规范治疗后预后较好, 但是不断上升的发病率及死亡率引起广泛关注。子宫内膜发病机制尚不十分明确, 研究表明子宫内膜癌的发生与雌激素长期刺激而无足够孕激素的拮抗密切相关<sup>[2]</sup>。雌激素受体激活下游的促癌因子从

而参与子宫内膜癌的发生发展。通常子宫内膜癌患者多伴有激素受体、肿瘤抑制基因及癌基因异常。临床上子宫内膜癌的诊断以病理学及影像学为主, 子宫内膜癌多数是以异常阴道出血及积液等症状就诊, 排除良性病变后尤其是绝经后妇女应该优先考虑子宫内膜癌的可能, 对于可疑子宫内膜癌患者临床上会优先选择分段诊刮术后术后送病理检查。目前病理检查仍然是诊断该疾病的金标准, 虽然该诊断方法检出率较高, 但为创伤性操作, 部分老年患者合并许多基础疾病耐受度较差。此外该检查方法同样具有结果获取所需时间相对较长。免疫组化有助于子宫内膜癌的诊断及诊治, 因此本文主要针对常见免疫组化标记物进行总结分析。

#### 1 ER、PR 的研究进展

在 1968 年大量雌激素受体在子宫、阴道及垂体中被寻找到。近年来许多学者指出子宫内膜癌是一种激素依赖性疾病, 同时雌孕激素被广泛应用在子宫内

\*通讯作者: 钱延玲

膜癌的治疗中。雌激素受体是雌激素特异性结合受体分为雌激素受体 $\alpha$ 和雌激素受体 $\beta$ , 雌激素受体 $\alpha$ 在人体内主要分布在子宫、阴道、乳腺; 雌激素受体 $\beta$ 主要在人体内分布在中枢神经体统、免疫系统、胃肠系统、心血管系统、肾、肺脏及骨组织中。研究表明雌激素受体 $\alpha$ 与子宫内膜癌的发生密切相关。这就提示我们利用免疫组化可以协助子宫内膜癌早诊断、早治疗等提供帮助。雌激素受体 $\alpha$ 由595个氨基酸组成包涵了三个结构域<sup>[3]</sup>: AF-1区: 具有反式激活以及招募辅调节因子的功能; DBD区: 可以与核内DNA特异性结合; AF2/LBD: 具有配体依赖的反式激活功能, 同时可以与辅调节因子以及伴侣蛋白结合参与ER的核转位及二聚化的过程, 在无配体结合时, ER核浆均有分布, 在配体存在时ER则入核发挥其转录因子的功能。ER $\alpha$ 在子宫内膜中的作用模式有两种: 第一种在经典途径中ER $\alpha$ 与雌激素结合进入核中作为转录因子结合到DNA的ERE区, 随后可以与招募辅调节因子联合形成复合物参与靶基因的转录起始调控转录开始后ER $\alpha$ 的一些特殊修饰能够促进转录复合物的解离而ER $\alpha$ 自身的泛素化能够诱导其进一步活化或介导其降解; 第二种非经典途径中ER $\alpha$ 可以与其他转录因子通过蛋白之间的相互作用影响该转录因子的活性。

孕激素受体是孕激素特异性结合受体主要有两种亚型, 孕激素受体A和孕激素受体B, PR的两种亚型由位于11q22-q23的单一基因PCG所编码可以激活不同启动子区所编码对应的PRA或PRB。孕激素受体在子宫内膜中主要通过两种途径发挥作用基因组效应: 孕激素作用下PR形成同源或异源二聚体进入细胞核发挥转录功能; 非基因组效应: 细胞内小部分PR分布在细胞膜上与G蛋白偶联发挥非基因效用。在子宫内膜中PR具有组织特异性。女性月经周期中基质层始终以PRA的表达占主导地位表明PRA可能是排卵的必备因素; PRB在子宫内膜分泌中期持续存在表明PRB可能是维持子宫内膜分化的所必须。孕激素及孕激素受体作为子宫内膜癌的抑制因素可以调节并参与体内多个基因及信号通路, 孕激素受体也可以通过多种途径被下调, 目前已知的途径有四种: 孕激素受体的活性可以通过其启动子的甲基化等表观遗传学修饰进而被抑制; miRNA可以在转录后水平对孕激素受体进行调控并且在乳腺癌中已被证

实; 子宫内膜癌与乳腺癌受雌孕激素调控由此可以推测在子宫内膜癌中存在着类似机制; 类泛素样修饰蛋白SUMO能够在转录后水平调节PR从而抑制孕激素介导的转录活性; 孕激素配体诱导降解的负反馈环路能调节PR稳定性, 其中包括PR的MAPK磷酸化信号级联诱导PR泛素化从而促建PR降解。

ER、PR在子宫内膜癌组织中阳性表达意味着5年生率高, 其表达率与5年生存率呈正相关<sup>[4]</sup>。研究发现ER及PR的丧失是子宫膜癌复发的独立危险因素<sup>[5]</sup>。在子宫内膜癌中ER、PR阳性率低于正常内膜组织表达, ER、PR的阳性率在子宫内癌膜中与随着组织学分级呈负相关, 与肌层浸润深度及分期无关。

### 2 Ki-67 的研究进展

Ki-67目前多被用来评估细胞增值是一种在组织增殖细胞中表达的核抗原由分子质量为345000Ku、395222Ku的两条多肽链构成属于IgG家族, 基因定位于10号染色体在细胞周期中G<sub>0</sub>期不表达, G<sub>1</sub>后期开始表达, S期及G<sub>2</sub>期开始升高, M期其表达量可以达最高峰, 但表达量至最高峰后会迅速发生降解<sup>[6]</sup>。Ki-67与子宫内膜癌患者的年龄与肌层浸润之间无明显相关性, 子宫内膜癌组织分化程度增高及疾病进展加重, Ki-67的表达量明显升高对Ki-67高表达患者2年内生存率进行统计, 高表达患者生存率为65.75%低于低表达患者生存率提示Ki-67可能与子宫内膜癌预后密切相关<sup>[7]</sup>。

既往研究发现<sup>[8]</sup>Ki-67表达率越高提示增殖期细胞比例越高意味着肿瘤细胞增值速度越快恶性程度越高增殖及侵袭能力越强预后越差。研究发现Ki-67可以作为诊断肿瘤及评价预后效果的生物学指标。例如乳腺癌、宫颈癌、胃癌、低度宫颈上皮内瘤变<sup>[10]</sup>、急性髓系白血病、肺癌<sup>[9]</sup>等。

### 3 P53 的研究进展

P53基因是人类染色体位于17p13.1上, 编码393个氨基酸组成的53kD的核内磷酸化蛋白, 可以引起细胞周期停滞、促使细胞凋亡、促进细胞分化, 其任何一项异常可导致癌症发生。P53分为野生型p53和突变型P53, 野生型p53基因属于抑癌基因, 半衰期短并具有反式激活功能和广谱的肿瘤抑制作用, 突变型P53蛋白较为稳定半衰期长可以被免疫组化法检测出来, 一般在正常组织中不表达, 但在肿瘤组织

中能过检测到的均未突变型 P53, 其呈强阳性或者过表达预示着肿瘤预后不良。普遍认为 P53 过表达与肿瘤的转移、复发及不良预后密切相关。P53 参与多条信号传导通路, 研究发现 P53<sup>[11]</sup>可以激活 CDKI/p21 通过磷酸化反应调控复合物进而抑制基因的转录。P53 被激活后直接激活 p21 转录活性进而 p21 抑制 cyclin-CDK 活性进一步抑制 p130/p107 的磷酸化。低磷酸化水平的 p130/p107 与 MuvB 复合物、E2F4/5 蛋白、DP 蛋白结合, 促进 DREAM 复合物的形成。DREAM 复合物与细胞周期相关基因启动子区域上的 E2F 或 CHR 元件结合, 可以通过抑制其转录进而抑制细胞周期进程进展。

因此临床上采用激活 P53-DREAM 通路的方式进行肿瘤治疗。同时 P53 缺失时会导致中心体异常复制, 过多的中心体可导致细胞异常地分裂形成非整倍体。P53-DREAM 通路还可以下调 PLK4 等中心体复制相关基因其过表达会增加中心体数量, 过多中心体聚集促使 PIDDosome 复合物被激活导致 caspase-2 对 MDM2 的分割时多产生一个 N 端的 MDM2 片段, 该片段同时可以结合并稳定 P53 导致 p21 依赖的细胞周期阻滞进而防止异常中心体细胞的增殖。P53-DREAM 通路<sup>[12]</sup>还可以调控端粒维持、DNA 修复和范可尼贫血 (FA) 相关基因。

在人体细胞中 P53 可以抑制 FA 基因(FANCA, FANCB, FANCD1)等基因。研究发现<sup>[13]</sup>细胞核外 p53 通过 AMPK/mTOR 信号抑制自噬并促进热打击诱导的血管内皮细胞损伤, 在细胞核内 p53 可以激活 AMPK 从而诱导 SC1/TSC2 复合体磷酸化激活进而抑制 mTOR 促进细胞自噬的发生。蛋白翻译后修饰主要包括乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化等是快速调节和精准调控 p53 功能的重要机制。乙酰化修饰 P53 可以调控 p53 蛋白质的稳定性; 决定 p53 与 DNA 结合的亲和力以及 p53 的总体转录活性; 决定 p53 依赖的靶基因转录的选择性。在结构上 p53 包涵五个结构域: 转录激活结构域 (TAD)、脯氨酸富集结构域 (PRD)、DNA 结合结构 (DBD)、四聚化结构域 (TD) 和羧基末端结构域 (CTD)。其中乙酰化修饰主要发生在 CTD 和 DBD。

综上将更多的免疫标志物应用到肿瘤辅助诊断中可以更好的协助疾病的早诊断、早干预、早治疗, 提高诊断率及降低误诊率为良好的预后奠定基础。

## 参考文献

- [1] 尹周一王梦圆 游伟程,潘凯枫,李文庆.2022 美国癌症统计报告解读及中美癌症流行情况对比[J].肿瘤综合治疗电子杂志 2022: (02) 54-63.
- [2] 王芬芬,谢幸.子宫内膜癌的病因及高危因素[J].实用妇产科杂志,2020,36(06):401-403.
- [3] 苏英杰,高晨曦.雌孕激素及其受体在子宫内膜癌中作用机制[J].解剖科学进展 2021,27(05):631-634.
- [4] BudakE,Kahraman DS,BudarkA ,etal.Theprognostic significance of serum CA125levels with ER.P R.P53 and Ki-67 expression in endometrial carcinomas[J].Ginekologiapolska.2019.90(12):675-683.
- [5] 蒋鹏,胡琢瑛.免疫组化参数雌激素受体和孕激素受体的临界值在子宫内膜癌中的预后价值[J].重庆医科大学学报,2021,46(06):708-715.
- [6] 陈菁,耿昕,栾朝辉,韩小岛.雌激素受体、孕激素受体、C-erbB-2 和 Ki-67 在子宫内膜癌中的表达及其与临床病理的关系[J].临床和实验医学杂志,2019,18(20):2209-2212.
- [7] 周红丽,阮冠宇.子宫内膜癌中 Ki-67、FasL 的表达与临床病理特征及预后的关系[J].中国妇幼保健,2019,34(05):1003-1007.
- [8] 张虎,沈善昌,李霞等.FIGO I A 期子宫内膜样腺癌病理组织分化程度与 MRI 定量、半定量灌注参数、Ki-67、CA12-5 的相关性研究[J].临床放射学杂志,2021,40(8):1610-1615.
- [9] 田田,张志红,徐叶红,徐轲,崔亚云.晚期非小细胞肺癌患者血浆 D-二聚体及 KI-67 与临床疗效及无进展生存期的相关性分析[J].中国药物与临床,2020,20(20):3353-3355.
- [10] 马希,郝敏. p16、Ki67 及 FR $\alpha$  预测低度宫颈上皮内瘤变转归的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(12):2168-2172.
- [11] 王倩,郑泉,于彪,罗瑛,吴晓明.p53-DREAM 通路的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(22):3185-3188.
- [12] JABERS TOUFEKTCHANE LEJOURV etal.p53 downregulates the Fanconi anaemia DNA repair

pathway[J].Nat Commun,2016,7(8):1109-1121.

- [13] 李莉,邹志敏,李琴,张堃,苏磊,古正涛.核外p53通过AMPK/mTOR信号抑制自噬并促进热打击诱导的血管内皮细胞损伤[J].南方医科大学学报,2021,41(11):1664-167.

**收稿日期:** 2022年6月8日

**出刊日期:** 2022年7月25日

**引用本文:** 李娜, 余远离, 钱延玲, 常见免疫组化标记物在子宫内膜癌中研究进展[J]. 国际医药研究前沿, 2022, 6(2): 11-14.

DOI: 10.12208/j.imrf.20220044

**检索信息:** RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

**版权声明:** ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**