

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.16.010

文章编号: 1005-8982(2017)16-0049-04

新进展研究·论著

年轻患者子宫内膜癌组织中 ER、PR、P53 病理表达情况及其临床意义*

宋扬, 廖予妹

(郑州大学第二附属医院 妇产科, 河南 郑州 450003)

摘要:目的 探讨年轻子宫内膜癌患者临床资料及组织中 ER、PR、P53 病理表达情况及其临床意义。
方法 选取郑州大学第二附属医院子宫内膜癌患者,以年龄 45 岁为界分为 A、B 两组,回顾性分析其临床病理资料。**结果** 与年龄 ≥ 45 岁子宫内膜癌患者比,年龄 < 45 岁内膜癌患者孕次及产次、是否有合并症、组织学分级、肌层浸润深度、PR 阳性率及 P53 阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ER、PR 表达与年龄呈负相关, P53 阳性表达与组织学分级呈正相关 ($r = 0.289, P < 0.05$), 与肌层浸润深度呈负相关 ($r = -0.345, P > 0.05$)。**结论** ① 年轻子宫内膜癌患者应加强子宫内膜监控及自身健康管理; ② 年轻患者子宫内膜癌组织中 ER、PR 表达较高, 为其选择激素治疗可行性提供证据支持; ③ 年轻患者子宫内膜癌组织中 P53 阳性表达率低, P53 阳性表达与内膜癌组织学分级、肌层浸润深度相关, 可作为推断预后的指标。

关键词: 子宫内膜癌; 高危因素; 雌激素受体; 孕激素受体; P53

中图分类号: R711.74

文献标识码: A

Expressions of ER, PR and p53 in young patients with endometrial carcinoma and clinical significance*

Yang Song, Yu-mei Liao

(Department of Gynecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450003, China)

Abstract: Objective To retrospectively analyze the clinical data of endometrial cancer in young patients, and study the expressions of ER, PR and p53 in the cancer tissues, in the order to know the clinical significance.
Methods A total of 424 cases of endometrial carcinoma were divided into two groups by age of 45 years. Their clinical and pathological data were retrospectively analyzed, and the incidence of endometrial cancer in the young patients and prognostic factors were studied. **Results** There were significant differences in the gravidity and parity history, the presence of complications or not, the histological grade, the depth of myometrial invasion and the positive rates of PR and p53 between the patients ≥ 45 years of age and those < 45 years of age ($P < 0.05$). In the endometrial cancer patients < 45 years of age, ER and PR expressions were negatively correlated with age; p53 expression was positively correlated with histological grade ($r = 0.289, P < 0.05$) but negatively correlated with depth of myometrial invasion ($r = -0.345, P < 0.05$). **Conclusions** Endometrial cancer monitoring and health management should be strengthened in young patients with endometrial cancer. Higher expressions of ER and PR in young patients with endometrial carcinoma provide evidence for the feasibility of hormone therapy. In young patients with endometrial cancer, p53 expression is low; positive expression of p53 is correlated with histological grade and depth of myometrial invasion, therefore, p53 can be used as an index of prognosis.

Keywords: young endometrial carcinoma; high risk factor; estrogen receptor; progesterone receptor; p53

收稿日期: 2016-12-10

* 基金项目: 河南省基础与前沿技术研究计划项目 (No: 122300410409)

[通信作者] 廖予妹, E-mail: Liaoyumel99@163.com

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,且发病率在世界范围内持续上升,严重威胁着女性患者的健康^[1],子宫内膜癌多发生于围绝经期及绝经后妇女,而育龄期妇女常被忽视,以往研究显示子宫内膜癌的发病有年轻化趋势^[2],临床上多表现为月经紊乱、不孕等。目前主要治疗方法为手术治疗,手术方式多为筋膜外全子宫切除术+双侧附件切除术,必要时行淋巴结清扫,子宫全切术严重影响年轻妇女的身心健康及生活质量。

目前年轻子宫内膜癌患者保留生育功能的治疗方式仍有争议,激素治疗易被年轻妇女接受。研究表明,子宫内膜癌的发生与雌、孕激素水平密切相关,也与原癌基因的异常激活、细胞异常增殖有关^[3],正常子宫内膜中的雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progestogen receptor, PR)阳性率可达 90%~100%^[4],对激素具有识别功能,而子宫内膜癌患者中 ER、PR 低于正常组织^[5],但年轻子宫内膜癌患者中 ER、PR 表达情况未有相关研究,本文通过回顾性分析,了解年轻子宫内膜癌患者组织中受体表达情况,以期对年轻子宫内膜癌患者保留生育功能行激素治疗的可行性提供依据。与此同时,了解抑癌基因或癌基因的表达等有助于分析肿瘤性质、了解肿瘤组织分化关系,从而推断其预后。因此,本文探讨年轻子宫内膜癌患者的发病高危因素及 ER、PR、P53 的表达情况,以期对年轻子宫内膜癌患者治疗及预后的推断提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取郑州大学第二附属医院 2010~2016 年收

治经病理证实的子宫内膜癌患者 424 例,所有患者术前均无放化疗史,其中年龄 <45 岁者 29 例,占 6.84%,取 <45 岁子宫内膜癌患者 29 例为 A 组,≥45 岁子宫内膜癌患者 142 例为 B 组,回顾性分析其临床及病理资料,对两组进行对比分析。

1.2 结果判定

ER、PR、P53 阳性表达均位于细胞核,呈棕黄色颗粒,组织切片于高倍镜下随机选定癌巢视野,镜下计数 100 个细胞,按阳性细胞所占的百分比为:①强阳性:阳性细胞数 >50%,颗粒粗,染色深;②阳性:阳性细胞数 26%~50%,颗粒稍细,染色稍浅;③弱阳性:阳性细胞数 10%~25%,颗粒细,染色浅;④阴性:阴性细胞数 <10%^[6]。

1.3 统计学方法

应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,定性资料应用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,有序等级资料采用 Spearman 等级检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现及生育史

如表 1 所示,年龄 <45 岁子宫内膜癌患者,即 A 组患者为 29 例,临床症状多表现为月经失调,阴道不规则出血及不孕。主诉为经量增多伴经期延长、月经紊乱者 16 例(55.2%),阴道不规则出血 9 例(31.0%),阴道流血 2 例(6.9%)。其中合并子宫腺肌症、多囊卵巢等导致不孕者 11 例(37.9%),未生育者 8 例(27.6%);A、B 两组平均年龄分别为(39.75 ± 4.67)岁和(58.06 ± 7.02)岁;A、B 两组平均孕次、产次分别为 A 组(1.96 ± 1.67)次、(1.10 ± 1.05)次和 B

表 1 两组子宫内膜癌临床病理因素比较 例(%)

组别	组织学分级		手术-病理分期			组织学分级			肌层浸润		淋巴结转移	
	内膜样腺癌 (n=147)	其他组织类型 (n=24)	I 期 (n=130)	II 期 (n=22)	III 期 (n=19)	G ₁ (n=43)	G ₂ (n=89)	G ₃ (n=39)	<1/2 (n=117)	≥1/2 (n=54)	无 (n=159)	有 (n=12)
A 组(n=29)	28(96.6)	1(3.4)	25(86.2)	3(10.3)	1(3.4)	14(48.3)	13(44.8)	2(6.9)	25(86.2)	4(13.8)	29(100.0)	0(0.0)
B 组(n=142)	119(83.8)	23(16.2)	105(73.9)	19(13.4)	18(12.7)	29(20.4)	76(53.5)	37(26.1)	92(74.8)	50(35.2)	130(91.5)	12(8.5)
χ^2 值	-		-			11.656			5.113		-	
P 值	0.083		0.287			0.003 [†]			0.028		0.223 [†]	

组别	合并症		ER		PR			P53			
	无 (n=103)	有 (n=68)	- (n=67)	+ (n=59)	++ (n=45)	- (n=79)	+ (n=53)	++ (n=39)	- (n=76)	+ (n=67)	++ (n=28)
A 组(n=29)	23(79.3)	6(20.6)	10(34.5)	14(48.3)	5(17.2)	8(27.6)	9(31.0)	12(41.4)	18(62.1)	6(20.7)	5(17.2)
B 组(n=142)	80(56.3)	62(43.7)	54(38.0)	48(33.8)	40(28.2)	68(47.9)	47(33.1)	27(19.0)	57(40.1)	63(44.4)	22(15.5)
χ^2 值	-		-		7.546			7.386			
P 值	0.021		0.289		0.023 [†]			0.025 [†]			

注:Fisher 确切法;†Spearman 相关分析

组(3.20 ± 1.61)次、(2.27 ± 1.13)次,A、B 两组平均孕次、产次比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 临床病理因素的比较

两组均以子宫内膜样腺癌为主,不同年龄组中组织学分级($\chi^2=11.656, P=0.003$)、肌层浸润深度($\chi^2=5.113, P=0.028$)及是否有高危因素($\chi^2=5.306, P=0.021$)、PR 阳性表达($\chi^2=7.546, P=0.023$)及 P53 阳性表达($\chi^2=7.386, P=0.025$)差异有统计学意义。

2.3 免疫组织化学结果分析

将患者年龄与免疫组织化学指标阳性表达级别

进行 Spearman 等级相关分析得出,ER 表达与年龄呈负相关($r=-0.91, P>0.05$),PR 表达与年龄呈负相关($r=-0.338, P<0.05$),即年龄越大,ER、PR 表达越低。将 <45 岁组患者免疫组化指标与组织学分级及肌层浸润深度进行 Spearman 等级相关分析得出,ER、PR、P53 阳性表达与组织学分级呈正相关[ER ($r=0.33, P>0.05$),PR ($r=0.54, P>0.05$),P53 ($r=0.85, P>0.05$)];与浸润深度相比,肌层浸润深度与 ER、PR 无相关性 [ER ($r=0.182, P>0.05$),PR ($r=0.185, P>0.05$)],与 P53 阳性表达呈负相关性($r=-0.345, P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同组织学分级和肌层浸润深度与免疫组织化学指标的关系 例(%)

项目	ER			PR			P53		
	-	+	++	-	+	++	-	+	++
组织学分级									
G ₁	5(35.7)	7(50.0)	2(14.3)	4(28.6)	5(35.7)	5(35.7)	8(57.2)	3(21.4)	3(21.4)
G ₂	3(25.0)	7(58.3)	2(16.7)	3(25.0)	3(25.0)	6(50)	10(83.3)	0(0)	2(16.7)
G ₃	2(66.7)	0(0.0)	1(33.4)	1(33.4)	1(33.3)	1(33.3)	0(0)	2(66.7)	1(33.3)
肌层(≤1/2)	8(32.0)	12(48.0)	5(20.0)	6(24.0)	8(32.0)	11(44.0)	14(56.0)	5(20.0)	6(24.0)
浸润(>1/2)	2(50.0)	2(50.0)	0(33.4)	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	4(100)	0(0)	0(0)

3 讨论

子宫内膜癌是一组原发于子宫内膜的女性恶性肿瘤,治疗方法为全子宫和双附件切除,子宫全切术严重影响年轻妇女的身心健康及生活质量。本院 45 岁以下子宫内膜癌患者占内膜癌的 6.84%,与以往研究相似^[7];目前认为子宫内膜癌变机制为两型^[8]:I 型内膜癌 - 激素依赖性癌;激素不平衡 - 内膜增生 - 基因突变克隆扩增 - 内膜不典型增生 - 内膜癌 I 级,预后较好;II 型内膜癌 - 非激素依赖性癌 - 绝经或更年期 - 内膜萎缩 - 上皮内癌变 - 基因的不稳定性 - 浆液性乳头状癌,预后较差。年轻子宫内膜癌患者多为 I 型,常合并未产、原发不孕、月经不规则、多囊卵巢^[9]。本研究中子宫内膜癌病理类型中子宫内膜样癌占 96.55%,即大部分患者为 I 型内膜癌,<45 岁内膜癌组中月经不规则患者占 55.1%,合并不孕及多囊卵巢者占 37.9%,未孕者占 27.6%,且两组间孕产次比较差异有统计学意义。研究表明^[10],子宫内膜厚度对诊断子宫内膜增生和子宫内膜癌有意义,可作为临床鉴别月经紊乱和子宫内膜癌的手段,年龄 <45 岁内膜癌患者临床表现易与月经不规

则混淆,当出现月经紊乱时应及时就医。未经处理的卵巢功能失调如多囊卵巢综合征,使子宫内膜长期暴露于无拮抗雌激素环境中,进一步导致内膜增生,子宫内膜癌的发生。不孕、较少孕产次使子宫内膜得不到及时更新,发生子宫内膜增生概率增加,可以认为,合并多囊卵巢综合征、不孕是年轻妇女子宫内膜癌发病的高危因素;同时,两组间内膜癌的发生与是否存在合并症差异有统计学意义,A 组存在合并症者少于 B 组,子宫内膜癌的发病与肥胖、高血压、糖尿病等代谢综合征相关因素关系密切^[11],年轻妇女应增强自我健康的监控,从而一定程度上预防子宫内膜癌的发生。

正常子宫内膜的生长和维持依靠卵巢周期性分泌雌、孕激素的刺激,组织受激素调节呈现周期性变化,其机制多为激素与相应受体结合,以活化形式结合到染色体相应部位,从而活化基因,启动新的 mRNA 的合成,继而引起新的蛋白质合成,完成子宫内膜组织细胞的生长和代谢。而女性生殖器官的组织细胞癌变后,受体的产生和作用受到抑制,当癌细胞恶性程度达一定水平时,组织内相应激素受体会减少甚至消失。ER、PR 表达率较高,可引起蛋白合

成基因,合成结合活性受体蛋白,从而获得了依赖激素生长的特性,其高表达与分化好、期别早及预后好相关^[12-13]。本研究显示,ER、PR 表达与年龄呈负相关,即年龄越大,ER、PR 表达越低,且两组间 PR 阳性表达差异有统计学意义,说明年轻子宫内膜癌患者 ER、PR 表达较年长者高,提示年轻子宫内膜癌患者预后较好;同时,子宫内膜癌对激素治疗反应取决于肿瘤组织的受体水平,ER、PR 表达水平较高的子宫内膜癌患者,内分泌治疗反应较好^[14];故临床对于年轻子宫内膜癌患者,采取激素治疗从而保留生育功能具有可行性。

同于其他肿瘤的发生、发展,子宫内膜癌的发生与抑癌基因失活或突变、原癌基因激活、抗凋亡基因过程表达有关,P53 是一种肿瘤抑制蛋白,其编码基因定位于人染色体 17p13.1,在细胞周期调控和凋亡中起着重要作用^[15]。研究发现 P53 突变表达可能导致子宫内膜不经过增生而迅猛发展为癌^[16]。LEE 等^[17]经过多因素分析,结果显示 P53 是独立的预后因素,P53 阳性者的死亡率是阴性者的 11 倍。本文中得出不同年龄组中 P53 阳性表达差异有统计学意义,且 P53 阳性与年龄呈正相关,即年龄越小,P53 阳性表达率越低;肿瘤的组织分化、肌层浸润深度与肿瘤的预后密切相关^[18],A 组高分化内膜样腺癌所占比例高于 B 组、同时肌层浸润深度小于 B 组,即 45 岁以下的子宫内膜癌分化程度较好,肌层浸润深度较浅;同时 P53 阳性表达与肿瘤组织学分级呈正相关性,与肌层浸润深度呈负相关,即年龄越大,P53 基因突变增加,P53 蛋白失活加剧,细胞更易恶性转化,肿瘤组织学分级越高,肌层浸润深度越大,是判断预后的重要指标。

本研究通过回顾性分析得出,年轻患者子宫内膜癌临床症状常与月经紊乱混淆,合并多囊卵巢及不孕者较多,低孕产次及存在合并症是子宫内膜癌发生的高危因素,提示年轻女性月经紊乱者应及早就医,合并多囊卵巢、不孕及其他合并症者应加强子宫内皮的监控及自身健康的管理;年轻患者子宫内膜癌组织中 ER、PR 表达较高,为年轻子宫内膜癌患者选择激素治疗保留生育功能可行性提供证据支持;年轻患者子宫内膜癌组中肌层浸润、肿瘤分化程度较年龄较大者好,提示预后较好,可能与肿瘤组织中 P53 表达较高有关,而 P53 的阳性表达程度与肿瘤浸润深度、组织学分级相关,可作为推断预后的指标。

参 考 文 献:

- [1] CRISTINA M, NÚRIA E, MARIA A D, et al. An inducible knockout mouse to model the cell-autonomous role of PTEN in initiating endometrial, prostate and thyroid neoplasias[J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6(3): 710-720.
- [2] OTA T, YOSHIDA M, KIMURA M, et al. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(4): 657-662.
- [3] ITO K, SASANO H, YABUKI N, et al. Immunohistochemical study of KI-67 and DNA topoisomerase II in human endometrium[J]. *Mod Pathol*, 1997, 10(4): 289-294.
- [4] 刘宁. 子宫内膜癌雌、孕激素受体, p53 表达及其意义[D]. 济南: 山东大学, 2010.
- [5] 刘淳, 杨蕴, 刘双静, 等. 子宫内膜癌中 ER、PR、MK、VEGF 的表达及与病理特征的关系[J]. *河北医药*, 2010, 32(11): 1363-1365.
- [6] 尹香花, 成艳, 隋玉梅等. 联合检测 p53 及雌孕激素受体在评估子宫内膜癌预后中的意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(2): 201-203.
- [7] SLEGEL R L, MLLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016(66): 7-30.
- [8] SHERMAN M E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach[J]. *Mod Pathol*, 2000, 13(3): 295-308.
- [9] NIWA K, IMAI A, HASHIMOTO M, et al. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women[J]. *Oncol Rep*, 2000(7): 89-93.
- [10] 刘丽丽, 刘志梅, 王丽. 45 岁以下子宫内膜癌 32 例临床分析[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(12): 2375-2378.
- [11] 汤竖梅, 肖群, 方燕飞. 子宫内膜癌与代谢综合征高危因素的相关研究[J]. *浙江预防医学*, 2012, 24(6): 69-81.
- [12] GUO T, LI B, GU C. Expression of hPEBP4 negatively correlates with estrogen and progesterone receptor in endometrial carcinoma[J]. *J BUON*, 2013, 18(2): 465-470.
- [13] 李美艳, 陈利芳, 陈辉, 等. 子宫内膜癌中 Maspin、uPA、ER、PR 的表达及临床意义[J]. *河北医药*, 2015, 37(12): 1765-1768.
- [14] ELIT L, HIRTE H. Current status and future innovations of hormonal agents, chemotherapy and investigational agents in endometrial cancer[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2002, 14(1): 67.
- [15] KURMAN R J, ELLENSON L H, RONNETT B M. *Blaustein's pathology of the female genital tract*[M]. 6th ed. Berlin: Springer, 2011: 15-37.
- [16] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. *Nature*, 2013, 503(7453): 67-73.
- [17] LEE E, KIM T, KIM D, et al. P53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: A clinicopathologic study of 131 cases and literature review[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(3): 533-538.
- [18] MARKOVÁ L, PLLKA R, DUSKOVÁ M, et al. Prognostic significance of clinicopathological and selected immunohistochemical factors in endometrial cancer[J]. *Ceska Gynekol*, 2010, 75(3): 193-199.

(张西倩 编辑)