

# 免疫组化标记物在子宫内膜样腺癌与宫颈腺癌诊断中的表达及临床意义

黄敬皓(广西壮族自治区妇幼保健院, 南宁 530011)

**【摘要】** 目的 探讨波形蛋白(Vim)、癌胚抗原(CEA)、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和 P16 蛋白等免疫组化标记物在子宫内膜样腺癌与宫颈腺癌鉴别诊断中的表达,并分析其临床意义。方法 选取 2013 年 1 月至 2014 年 6 月广西壮族自治区妇幼保健院收治的子宫内膜样腺癌(A 组)与宫颈腺癌(B 组)患者各 80 例。采用免疫组化法检测 Vim、CEA、ER 和 P16 蛋白表达,并比较 Vim、CEA、ER 三联检测与 Vim、CEA、ER 和 P16 蛋白四联检测的各项功能指标。结果 A 组的 Vim 和 ER 阳性率分别为 71.25%、73.75%,均高于 B 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );B 组的 CEA 和 P16 阳性率分别为 73.75%、67.50%,均高于 A 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。A 组四联检测的特异度、敏感度及准确度分别为 92.43%、56.44%、71.21%,B 组分别为 98.62%、58.57%、74.62%,均分别高于同组三联检测的特异度、敏感度及准确度,比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 子宫内膜样腺癌组织 Vim 和 ER 阳性表达较高,宫颈腺癌组织 CEA 和 P16 阳性表达较高,p16 蛋白联合传统三联检测可以提高子宫内膜样腺癌与宫颈腺癌鉴别诊断的准确性。

**【关键词】** 子宫内膜样腺癌; 宫颈腺癌; 波形蛋白; 癌胚抗原; 雌激素受体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.06.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)06-0778-02

**Expression of immunohistochemical markers in diagnosis of endometrial adenocarcinoma and cervical adenocarcinoma and its clinical significance** HUANG Jin-hao (Maternal and Child Health Care Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530011, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the expression of immunohistochemical markers vimentin (Vim), carcinoembryonic antigen (CEA), estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and P16 protein in the differential diagnosis of endometrioid adenocarcinoma and cervical adenocarcinoma, and to analyze its clinical significance. **Methods** 80 cases of endometrioid adenocarcinoma (group A) and 80 cases of cervical adenocarcinoma (group B) in our hospital from Jan. 2013 to Jun. 2014 were selected. The expression of Vim, CEA, ER and P16 protein was measured by the immunohistochemical method. The functional indexes were compared between the 3-item combined detection of Vim, CEA and ER and the 4-item combined detection of Vim, CEA, ER and P16 protein. **Results** The positive rates of Vim and ER in the group A were 71.25% and 73.75% respectively, which were higher than those in the group B, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The positive rates of CEA and P16 protein in the group B were 73.75% and 67.50% respectively, which were higher than those in the group A, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The specificity, sensitivity and accuracy of the 4-item combined detection in the group A and B were 92.43% and 98.62%, 56.44% and 58.57%, 71.21% and 74.62% respectively, which were higher than those of the 3-item combined detection in the same group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Vim and ER have high positive expression in endometrial adenocarcinoma tissue, while CEA and P16 have high positive expression in cervical adenocarcinoma. p16 protein combined with traditional triple combination detection could improve the differential diagnostic accuracy of endometrial adenocarcinoma and cervical adenocarcinoma.

**【Key words】** endometrioid adenocarcinoma; cervical adenocarcinoma; vimentin; carcinoembryonic antigen; estrogen receptor

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,其中腺癌约占 5%~15%,多发生于宫颈管内,呈内生性生长,由于分支较多、结构复杂,病理诊断中漏诊及误诊率较高。子宫内膜癌发生于子宫内膜,大多数为腺癌。子宫内膜样腺癌与宫颈腺癌可向上向下延伸扩展,宫体下段子宫内膜样腺癌和宫颈腺癌较难判断和区分。子宫内膜样腺癌和宫颈腺癌的鉴别诊断对于临床治疗和预后的判断具有重要的临床意义<sup>[1-2]</sup>。本研究旨在探讨波形蛋白(Vim)、癌胚抗原(CEA)、雌激素受体(ER)和 P16 蛋白等免疫组化标记物在子宫内膜样腺癌与宫颈腺癌鉴别诊断中的表达,并分析其临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 1 月至 2014 年 6 月本院收治的子宫内膜样腺癌(A 组)与宫颈腺癌(B 组)患者各 80 例。A 组患者年龄 34~71 岁,平均(49.67±5.13)岁,其中 I 级 21 例,II 级 33 例,III 级 26 例。B 组患者年龄 36~70 岁,平均(46.58±4.29)岁, I 级 20 例, II 级 35 例, III 级 25 例。所有患者均知情同意,且研究经本院伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** 鼠抗人 Vim、CEA 蛋白免疫组化试剂盒和 3,3'-二氨基联苯(DAB)显色试剂盒均购自武汉博士德公司, ER 和 P16 蛋白免疫组化试剂盒均购自北京中山公司。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 Vim、CEA、ER 和 P16 蛋白检测均采用免疫组化方法，Vim、CEA、ER 和 P16 蛋白工作浓度均为 1 : 50。所有患者标本均经 10% 甲醛液固定后石蜡包埋、脱水、石蜡包埋、切片，根据组化试剂盒步骤应用 S-P 免疫组化二步法，DAB 显色、脱水，透明和封片后在显微镜下进行观察。并将 Vim、CEA、ER 三联检测作为三联法，Vim、CEA、ER 和 P16 蛋白四联检测作为四联法。

1.3.2 评定方法 阳性判断标准：Vim 以细胞质棕黄色颗粒深染为阳性；CEA 以细胞质和(或)细胞膜出现棕黄色颗粒深染为阳性；ER 以细胞核棕黄色颗粒深染为阳性；P16 以细胞核和(或)细胞质内出现的棕黄色颗粒为阳性。采用半定量评分法评估阳性结果。阳性细胞计数评分：阳性细胞比例 0% ~ 5% 记为 0 分；6% ~ 20% 记为 1 分；21% ~ 50% 记为 2 分，51% ~ 80% 记为 3 分；80% 以上记为 4 分。细胞染色程度评

分标准：细胞核和(或)细胞质的染色程度弱阳性记为 1 分；中度强度阳性记为 2 分；强阳性记为 3 分。阳性评分 = 阳性细胞计数评分 × 染色程度评分。依据 ROC 曲线图定义阳性阈值：阴性为 0 ~ 3 分，阳性为 4 ~ 12 分<sup>[3-4]</sup>。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理与统计学分析，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；以  $\alpha = 0.05$  为检验水准， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各项免疫组化标记物阳性率比较 A 组 Vim、ER 均呈较强阳性表达，A 组 Vim 和 ER 阳性率均高于 B 组，组间比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。B 组 CEA 和 P16 蛋白均呈较强阳性表达，B 组 CEA 和 P16 阳性率均高于 A 组，组间比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组各项免疫组化标记物检测水平比较[n(%)]

组别	n	Vim		CEA		ER		P16 蛋白	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
A 组	80	57(71.25)	23(28.75)	31(38.75)	49(61.25)	59(73.75)	21(26.25)	11(13.75)	69(76.25)
B 组	80	26(32.50) <sup>a</sup>	54(47.50) <sup>a</sup>	59(73.75) <sup>a</sup>	21(26.25) <sup>a</sup>	28(35.00) <sup>a</sup>	52(65.00) <sup>a</sup>	54(67.50) <sup>a</sup>	26(13.50) <sup>a</sup>

注：与 A 组比较，<sup>a</sup>： $P < 0.05$ 。

2.2 两组不同检测方法各功能评价指标比较 A 组四联法检测的特异度、敏感度及准确度分别为 92.43%、56.44%、71.21%，B 组分别为 98.62%、58.57%、74.62%，均分别高于同组三联法检测的特异度、敏感度及准确度，比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 2 两组不同检测方法各功能评价指标比较 (%)

组别	检测方法	n	特异度	敏感度	准确度
A 组	三联法	80	89.26	53.51	65.38
	四联法	80	92.43 <sup>a</sup>	56.44 <sup>a</sup>	71.21 <sup>a</sup>
B 组	三联法	80	90.31	51.08	69.40
	四联法	80	98.62 <sup>a</sup>	58.57 <sup>a</sup>	74.62 <sup>a</sup>

注：与同组的三联法比较，<sup>a</sup>： $P < 0.05$ 。

3 讨论

子宫内膜样腺癌和宫颈腺癌是妇科较为常见的恶性肿瘤，且患病逐渐趋于年轻化。宫颈腺癌多来源于宫颈腺上皮，有多向分化的特点，其组织学类型较多样化。部分学者认为子宫内膜样腺癌是一种雌激素依赖性相关肿瘤，是女性常见的生殖系统恶性肿瘤之一。临床诊断中当原发于子宫体的子宫内膜样腺癌累及宫颈时，子宫内膜样腺癌和宫颈腺癌难以鉴别，这将影响患者的治疗及对预后的判断。

Vim 是中间丝的一种蛋白质，主要存在于间充质来源的细胞中，与微管及肌动蛋白微细丝等一起维持细胞骨架的完整性。本研究结果显示，子宫内膜样腺癌 Vim 呈较强阳性表达，而在宫颈腺癌中表达较少，可作为子宫内膜样腺癌和宫颈腺癌鉴别诊断的指标之一。癌组织中大多存在 ER，可通过与核内的雌激素结合实现其生物学功能，子宫内膜癌与性激素有关，ER 可能是内膜癌变的一个启动因素或激发因素<sup>[5-6]</sup>。本研究结果显示，子宫内膜样腺癌患者 ER 阳性率明显高于宫颈腺癌患者。提示 ER 与子宫内膜癌的发生、发展及预后密切相关，

并能够在一定程度上反映肿瘤的分化程度。这主要是由于雌激素能够促进内膜细胞的增生及血管增殖，ER 被诱导从而促进其过度生长或癌变。

CEA 是由内胚层分化而来的一种肿瘤相关抗原，在肿瘤组织中有较高的阳性表达率，主要表达于腺上皮来源的腺癌，几乎所有的宫颈来源的腺癌其 CEA 表达持续阳性<sup>[7]</sup>。本研究结果显示，CEA 在宫颈腺癌的阳性表达率明显高于子宫内膜样腺癌，提示 CEA 主要表达于宫颈腺癌，呈广泛、较强的阳性表达，而在子宫内膜样腺癌中的表达强度较弱，证实 CEA 对于子宫内膜样腺癌和宫颈腺癌的鉴别诊断可起到重要作用。P16 蛋白是一种细胞周期蛋白依赖性激酶的抑癌基因，位于染色体 9p21，能够调节 pRB 基因去磷酸化，抑制细胞周期在 G<sub>1</sub> ~ S 期，P16 基因的缺失、突变、转录或表达异常可引起细胞增殖的失控<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示，宫颈腺癌的阳性表达率明显高于子宫内膜样腺癌，提示 p16 蛋白检测可用于子宫内膜样腺癌和宫颈腺癌的鉴别。可能由于宫颈腺癌与高危型人类乳头状瘤病毒关系较为密切，可导致 p16 蛋白过度表达<sup>[10]</sup>。

此外，本研究结果表明，四联检测对于宫颈原发腺癌和子宫内膜样腺癌的辅助诊断和鉴别诊断的特异性、敏感性和准确度均高于三联检测，更有利于子宫内膜样腺癌和宫颈腺癌的诊断，可以提高诊断的准确性和可靠性，为病理诊断提供更多的依据，且对于宫颈原发腺癌的诊断效果更明显。但四联检测的敏感性依然较低，限制了其在临床中的应用。

综上所述，子宫内膜样腺癌患者组织中 Vim 和 ER 阳性表达较高，宫颈腺癌患者 CEA 和 P16 蛋白阳性表达较高，p16 蛋白联合传统三联检测可以提高子宫内膜样腺癌与宫颈腺癌鉴别诊断的准确性。

参考文献

[1] 胡维维,陶金华,李广民,等. ER、VIM、(下转第 782 页)

### 3 讨 论

PCT 作为现阶段用于诊断感染和脓毒血症的较理想指标,越来越受到临床和医学检验的肯定和重视<sup>[4-5]</sup>,尤其在鉴别诊断发热患者是否存在感染,以及危重患者的体征监测中应用广泛<sup>[6]</sup>。严重的细菌感染会导致 PCT 一过性升高,其中细菌内毒素为关键的诱导因素;脓毒血症及多脏器衰竭同样会出现 PCT 一过性升高,但 PCT 水平通常低于伴有细菌性病灶的患者。此外,肠道释放的细胞因子或细菌移位可能诱导 PCT 水平的升高,其升高程度反映机体炎症反应的活跃程度,与患者的病情相关<sup>[7]</sup>。定量检测 PCT 有助于临床对感染性疾病的早期诊断,还可以为病情的判断提供更加准确的诊断信息<sup>[8-9]</sup>。

本研究两个检测系统测定 PCT 的原理不同。通过验证和分析比较显示,二者均具有较好的精密度和准确度,可满足实验室和临床的质量要求;两检测系统的检测结果具有较好的相关性( $r=0.993, P<0.01$ )。采用相同的临界值(Cut off 值)对两组检测结果均在线性范围内的标本进行分组,一致性分析显示两检测系统的测定结果具有较好的一致性(Kappa 值为 0.76)。由于方法学原理的差异,两个系统的检测灵敏度和检测范围有所不同。Cobas E411 的最低检测限为 0.02 ng/mL,检测灵敏度略高于 mini VIDAS(0.05 ng/mL);且 mini VIDAS 的检测范围(0.05~200 ng/mL)比 Cobas E411(0.02~100 ng/mL)更宽。但在试剂说明书中 mini VIDAS 标明其检测 PCT 的功能灵敏度为 0.09 ng/mL,大于 200 ng/mL 的标本可进行 10 倍稀释;Cobas E411 检测 PCT 的功能灵敏度为 0.06 ng/mL,大于 100 ng/mL 的标本可进行 4 倍稀释。因此,需要对两检测系统的功能灵敏度和最大稀释倍数或可报告范围作进一步的验证。

两检测仪器均使用了一次性加样吸头和独立的反应杯,因此均有效地避免了携带污染。在操作程序上,mini VIDAS 免疫荧光分析仪需人工加样,手动编号,标本仓中一次可同时加入 12 个标本测试条,单个样品检测时间为 20 min,适用于标本量不大的中小型实验室。Cobas E411 电化学发光分析仪可实现与实验室信息系统的双向通信,进行全自动检测,单个样品检测时间为 18 min,标本盘中有 30 个测试位,可在不停机的状态下连续加样检测,考虑到检测效率和高通量标本检测试剂成本相对较低等因素<sup>[10]</sup>,该仪器更适用于中心化实验室大标本量的检测。但是,就实验成本而言,电化学发光法的成本较高,

其中自动化程度较高的方法因仪器故障出现的试剂浪费也是需要考虑的问题之一。

综上所述,两种检测系统均有较好的精密度和准确度,且相关性、一致性良好,临床实验室应根据自身的需求做相应的选择。

### 参考文献

- [1] Viallon A, Guyomarch S, Marjollet O, et al. Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis: role of procalcitonin[J]. Eur Emerg Med, 2008, 15(1): 26-33.
- [2] National Committee for Clinical Laboratory Standards. User demonstration of performance for precision and accuracy EP15-A2[S]. Wayne, USA: NCCLS, 2004.
- [3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. EP9-A2: Method comparison and bias estimation using patient samples, approved guideline[M]. 2nd. Wayne: NCCLS, 2002.
- [4] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-948.
- [5] 张涛, 周虹. 降钙素原在急诊抗感染中的诊断意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(5): 556-558.
- [6] 王涛, 顾永辉, 崔云亮, 等. 应用降钙素原在诊断重症监护病房患者中菌血症的价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(4): 381-383.
- [7] 吴兴华, 杨进业. 急性脑炎脑膜炎候群及其监测研究进展[J]. 中国公共卫生杂志, 2012, 28(11): 1537-1539.
- [8] 王凯飞, 沈定霞, 刘朝军, 等. 血清降钙素原定量检测与血培养结果的比较[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(3): 243-246.
- [9] 谢多双, 符湘云, 王惠芳, 等. 中国医疗机构医院感染暴发应急现状调查[J]. 中国公共卫生杂志, 2013, 29(2): 191-194.
- [10] 谢小蔓, 林福秀, 吴美宁. 院内感染患者医疗费用调查[J]. 中国公共卫生杂志, 2013, 29(9): 1397-1398.

(收稿日期:2014-08-22 修回日期:2014-11-22)

(上接第 779 页)

CEA 和 p16 四联检测在宫颈原发腺癌和子宫内膜癌诊断和鉴别中的应用[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(3): 526-529.

- [2] 莫甲光, 卢文生, 黄家财. TCT 联合 HPV 及肿瘤标志物检测在宫颈癌中的意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1213-1214.
- [3] 熊艳, 熊永炎. 原发性宫颈腺癌组织中 hr-HPV DNA 检测和 P16 蛋白的表达[J]. 武汉大学学报:医学版, 2011, 32(3): 365-368.
- [4] 李富亮, 杨菲斐, 周敬敬, 等. 免疫组化标记物在子宫内膜样腺癌与宫颈腺癌鉴别诊断中的表达及意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(1): 45-48.
- [5] Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas[J]. Histopathology, 2013, 62(1): 176-202.
- [6] 赵时梅, 罗宇, 任传伟, 等. 子宫内膜样腺癌 MUC1 表达

及其与 ER、PR 表达的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(5): 497-501.

- [7] Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(5): 964-970.
- [8] 傅亚均, 曾雪影, 王以容, 等. 血清 3 项检测对子宫肌瘤合并子宫内膜癌患者的术前诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(6): 809-810.
- [9] 杨兴杰, 张杰, 牛娜, 等. SATB1 与 ER、PR 在子宫内膜样腺癌中的表达及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(6): 948-950.
- [10] 胡春芳, 张秀琴, 王静, 等. 宫颈腺癌发生相关蛋白的蛋白质组学初步研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(28): 5467-5471.

(收稿日期:2014-09-12 修回日期:2014-12-18)