

# 免疫组织化学标记物在子宫癌肉瘤诊断、预后和治疗中的潜在意义:43例临床病理研究

Terrell E. Jones, M.D., Dinesh Pradhan, M.D., David J. Dabbs, M.D.,  
Rohit Bhargava, M.D., Agnieszka Onisko, Ph.D., and Mirka W. Jones, M.D.

**摘要:** 子宫癌肉瘤 (UCS) 是罕见的高度侵袭性肿瘤。尽管目前普遍认为大多数 UCS 属于化生性癌,但其侵袭性行为是任何其他高级别子宫内膜肿瘤所无法比拟的。因此,寻找其独特的免疫组化和分子特征的研究还在继续,这些特征将有助于开展新的治疗策略。我们评估了 43 例 UCS 中的程序性死亡配体 1 (PD-L1)、生长激素释放激素受体 (GHRHR)、p53、WT1、PAX8、雌激素受体 (ER)、HNF1 和错配修复蛋白的表达。肿瘤选自匹兹堡大学医学中心病理系的马吉妇女医院。I 期有 17 例,II 期有 4 例,III 期有 15 例,IV 期有 7 例。中位年龄 67 岁,中位总生存期为 3.2 年。PAX8、HNF1 和 ER 的免疫染色在上皮和间质成分之间存在显著统计学差异。p53 的表达与临床高分期显著相关,但其他标记物与肿瘤分期或生存无关。PD-L1 的免疫染色在 30 例 UCS 中呈强阳性 (70%),其中 24 例具有肿瘤细胞阳性,12 例同时具有肿瘤细胞和肿瘤浸润免疫细胞阳性,6 例仅有肿瘤浸润免疫细胞阳性。在检测错配修复蛋白表达的 27 例肿瘤中,有 12 例 (44%) 显示表达缺失,其中 7 例是 PD-L1 阳性。GHRHR 在 38 例肿瘤中为阳性 (88%) 且主要在上皮成分中表达。PD-L1 和 GHRHR 的阳性范围提示对 UCS 患者考虑开展辅助性治疗的潜在可能性。

**关键词:** 子宫癌肉瘤,免疫组织化学,恶性苗勒管混合瘤

(*IJGP.2021 Jan;40(1):84-93*)

**表1.** 研究所用的免疫组织化学抗体套餐

抗体	克隆号	稀释度	抗原修复	来源
p53	DO-7	即用型*	HIER-AS†	Ventana (Roche)
WT1	WT49	即用型*	HIER-AS†	Leica Biosystems
PAX8	多克隆	即用型*	HIER-AS†	Cell Marque
ER	SP1	即用型*	HIER-AS†	Ventana (Roche)
HNF1 $\alpha$	多克隆	1:300	HIER-AS†	Sigma Aldrich
GnRHR	多克隆	1:1500	ER2‡	Abcam
PD-L1	SP263	预稀释	CC1§	Ventana
MLH1	M1	预稀释	CC1§	Ventana
PMS2	EPR3947	预稀释	CC1§	Ventana
MSH2	G219-1129	预稀释	CC1§	Ventana
MSH6	EP49	1:50	CC1§	Dako

\* 预稀释

† 热引导的抗原决定簇修复—自动染色仪

‡ 抗原决定簇修复 2 试剂, Leica Bond Max

§ 细胞处理 1 试剂, Ventana Benchmark Ultra

表2. 43 例子宫内膜癌肉瘤患者的临床病理学资料

病例	年龄 (岁)	大小 (cm)	LVSI*	LN†	临床分期	TNM分期	肉瘤类型‡	切缘§	残留病变	总存活期 (天)	状态¶
1	70	12	-	0/5	IA	T1aN0Mx	同源性	-	-	2843	NED
2	81	5.5	+	1/8	IVB	T1bN2M1	同源性	-	+	68	DOD
3	56	9.5	-	0/11	IB	T1bN0Mx	软骨样	-	-	2945	NED
4	71	16	+	0/0	IIIA	T3aNxMx	同源性	-	-	18	DOD
5	68	7	-	0/0	IB	T1bNxMx	同源性	-	-	2915	NED
6	73	4.5	+	1/31	IIIC	T1bN1Mx	同源性	-	-	1342	NED
7	66	11.5	+	0/0	IVA	T4NxMx	同源性	+	-	84	DOD
8	51	7.6	+	0/15	IC	T1cN0Mx	同源性	-	-	2934	NED
9	72	10	+	0/0	IIIB	T3bNxMx	软骨样& 横纹肌样	+	-	100	DOD
10	50	5	+	0/9	IIB	T2bN0Mx	软骨样	-	-	2571	NED
11	74	13	+	3/15	IIIC	T3aN1Mx	同源性	-	-	106	DOD
12	57	10	+	0/0	IVB	T4NxMx	同源性	+	-	39	DOD
13	71	4.5	+	0/19	IC	T1cN0Mx	同源性	-	+	2525	NED
14	65	10	+	0/9	IIB	T2bN0Mx	同源性	-	-	2642	NED
15	81	6	-	0/5	IC	T1cN0Mx	同源性	-	+	2583	NED
16	67	7.2	-	0/16	IIIA	T3aN0Mx	同源性	-	+	336	DOD
17	61	2.4	-	0/12	IIB	T2bN0Mx	同源性	-	-	1000	DOD
18	51	1.8	-	0/21	IA	T1aN0Mx	同源性	-	-	1860	NED
19	77	4	+	3/7	IVB	T3aN2Mx	同源性	+	-	1742	AWD
20	62	12	+	0/7	IC	T1cN0Mx	同源性	-	-	1986	NED
21	83	9	-	0/8	IA	T1aN0Mx	同源性	-	-	480	DOD
22	75	7.2	+	0/10	IIIA	T3aN0Mx	横纹肌样	-	-	942	DOD
23	72	5.5	-	0/5	IA	T1aN0Mx	同源性	-	-	1332	NED
24	79	6	+	4/21	IVB	T3aN1M1	横纹肌样	+	-	410	DOD
25	81	5.5	-	0/2	IIIA	T3aN0Mx	同源性	-	-	108	DOD
26	46	5.1	+	0/10	IC	T1cN0Mx	同源性	-	-	2088	NED
27	57	16	+	1/9	IIIC	T3aN1Mx	软骨样& 骨样	-	-	245	DOD
28	51	11.6	+	0/4	IB	T1bN0Mx	同源性	-	-	487	DOD
29	63	7.5	+	0/0	IVB	T3aNxM1	同源性	+	-	333	DOD
30	55	3.7	+	0/0	IIIB	T3bNxMx	同源性	+	+	292	DOD
31	69	4	+	1/8	IIIC	T1bN2Mx	横纹肌样	NA	-	393	DOD
32	58	8	+	0/0	IB	T1bNxMx	同源性	-	-	1166	DOD
33	59	7.2	-	0/19	IA	T1aN0Mx	同源性	NA	-	1191	NED
34	58	9	+	0/16	II	T2N0	同源性	NA	-	1534	NED
35	68	12	+	8/24	IIIC	T2N2	软骨样	-	-	746	DOD
36	77	6.5	+	1/34	IIIB	T3bN1	同源性	+	-	375	DOD
37	66	8	+	0/0	IIIA	T3aNxMx	同源性	+	-	1668	DOD
38	65	2.5	+	0/30	IIIA	T3aN0Mx	同源性	-	+	2476	NED
39	68	10.5	-	0/15	IB	T1bN0Mx	同源性	-	-	2472	DOC
40	62	6.5	+	0/0	IIIA	T3aNxMx	同源性	NA	-	1529	DOD
41	74	5.5	-	0/6	IV	T3cN0Mx	同源性	-	-	81	DOD
42	75	2	-	0/10	IB	T1bN0Mx	同源性	-	-	3162	NED
43	59	7	-	0/19	IA	T1aN0Mx	同源性	-	-	1222	NED

\* LVSI = 淋巴管血管间隙侵犯被分类为存在 (+) 或者缺乏 (-) † LN = 淋巴结累及

‡ 肉瘤成分被分类为同源性 (Homo, 含有典型的子宫间质表型) 或异源性间质成分被予以注明 (软骨样、横纹肌样、骨样)

§ 手术切缘被分类为阳性 (+)、阴性 (-) 或者 NA (不适用)

|| 残留病变被分类为阳性 (+) 或者阴性 (-)

¶ 患者状态分类为 DOD (死于疾病)、NED (无疾病证据)、AWD (带病存活) 或者 DOC (死于其他原因)

表3. UCS病例的免疫组化简况

病例	PD-L1	GHRHR	p53	WT1	PAX8	ER	HNF1	MMR
1	+	+	-	-	+	-	+	
2	-	+	+	-	+	-	-	
3	+	+	-	-	+	+	+	
4	+	+	+	+	+	-	+	保留
5	+	+	+	+	+	-	+	
6	+	+	+	+	+	+	+	
7	+	+	+	-	+	+	+	保留
8	-	+	+	+	+	+	+	
9	-	+	+	-	+	+	+	
10	+	-	-	-	+	+	+	
11	+	+	+	-	+	+	+	保留
12	-	+	-	+	+	+	+	
13	-	+	+	+	+	+	+	保留
14	+	+	+	-	+	+	+	缺失 (MLH1和PMS2)
15	+	+	+	-	+	+	+	保留
16	-	+	+	+	+	-	+	保留
17	+	+	+	-	+	+	+	保留
18	+	+	+	-	+	+	-	保留
19	+	+	+	+	+	+	+	缺失 (MLH1和PMS2)
20	-	+	-	-	+	+	+	
21	+	+	-	+	+	+	+	保留
22	+	+	-	-	+	+	+	缺失 (PMS2)
23	+	+	+	+	+	+	+	保留
24	+	+	+	+	+	+	+	保留
25	+	-	+	+	+	+	+	缺失 (MLH1和PMS2)
26	-	+	-	-	+	+	+	保留
27	+	+	+	+	-	-	+	缺失 (PMS2)
28	+	+	+	-	+	+	+	缺失 (MLH1和PMS2)
29	+	-	-	+	+	-	+	缺失 (MSH2和MSH6)
30	+	+	+	+	+	+	+	
31	-	+	+	+	+	+	+	
32	+	+	+	-	+	+	+	
33	+	-	-	-	-	+	+	缺失 (MLH1和PMS2)
34	+	+	-	-	+	+	+	
35	+	+	+	+	+	-	+	保留
36	+	+	-	-	-	+	+	保留
37	-	+	+	+	+	+	+	
38	+	-	+	+	+	-	+	缺失 (MLH1和PMS2)
39	-	+	-	+	-	-	-	
40	+	+	+	-	+	+	+	缺失 (MLH1和PMS2)
41	-	+	+	-	+	-	+	缺失 (MLH1和PMS2)
42	+	+	-	-	+	+	+	缺失 (MLH1和PMS2)
43	-	+	-	+	+	+	+	保留
总阳性率*	70%	88%	65%	51%	91%	74%	93%	44%

\* 判读染色阳性的标准符合“方法”部分中描述的每种染色列出的标准  
-，阴性；+，阳性

**表4. p53、WT1、PAX8、ER、HNF1a、GHRHR 和 PD-L1在上皮和间质成分中的表达**

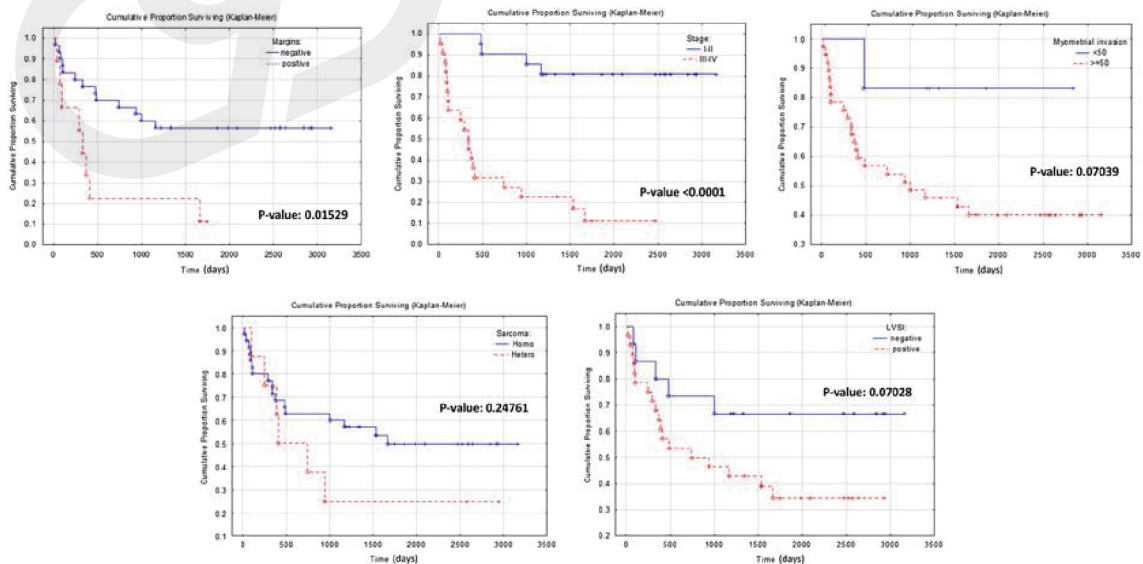
免疫组化标记物	上皮成分阳性, n (%)	间质成分, 阳性n (%)	P值	阳性总数, n(%)
p53	26 (60.5)	23 (53.5)	0.7237	29 (67)
WT1	17 (39.5)	12 (27.9)	0.2673	21 (49)
PAX 8	39 (90.7)	14 (32.6)	<0.0001	39 (91)
ER	32 (74.4)	9 (20.9)	<0.0001	32 (74)
HNF1	39 (90.7)	1 (2.3)	<0.0001	40 (93)
GHRHR	34 (79.1)	10 (23.3)	<0.0001	39 (91)
PD-L1	24 (55.8)	2 (4.7)	<0.0001	30 (70)*

\*PD-L1 阳性结果包括以下任意一种组合：上皮细胞、间质细胞或者肿瘤浸润免疫细胞  
ER, 雌激素受体; GHRHR, 生长激素释放激素受体; PD-L1, 程序性死亡配体 - 1

**表5. 免疫组化标记物阳性与临床分期和生存的相关性**

免疫组化标记物	n (%)		P	n (%)		P
	晚期	早期		>5年存活	<5年存活	
PD-L1	15 (68)	15 (71)	1	9 (64)	21 (72)	0.725
GHRHR	19 (86)	19 (90)	1	12 (86)	26 (90)	1
p53	18 (81)	10 (48)	0.0267	8 (57)	20 (69)	0.506
WT1	14 (64)	7 (33)	0.0689	5 (36)	16 (55)	0.231
PAX8	20 (91)	19 (90)	1	13 (93)	26 (90)	1
ER	13 (59)	18 (86)	0.0883	10 (71)	22 (76)	1
HNF1	21 (95)	19 (90)	0.606	12 (86)	28 (97)	0.243

ER, 雌激素受体; GHRHR, 生长激素释放激素受体; PD-L1, 程序性死亡配体 - 1



**图1. Kaplan-Meier 总生存曲线显示手术切缘状态、临床分期、子宫肌层浸润深度、肉瘤样特征的同源性/异源性以及淋巴管血管间隙侵犯存在与否的生存差异。**

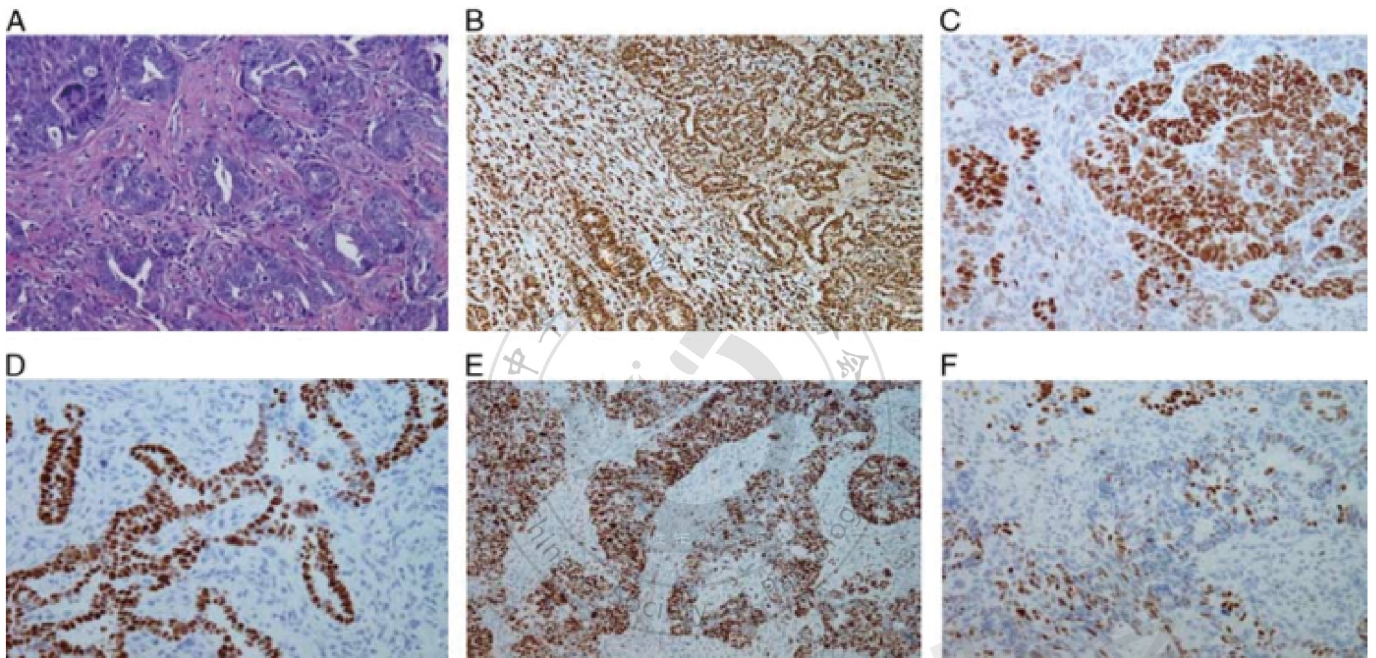


图2. 1例子宫癌肉瘤的代表性 HE 切片 (A, 10×放大) 以及 p53 (B, 4×)、PAX8 (C, 10×)、HNF1 $\alpha$  (D, 10×)、ER (E, 4×) 和 WT1 (F, 10×) 在子宫癌肉瘤的癌和肉瘤样成分的免疫组化表达。

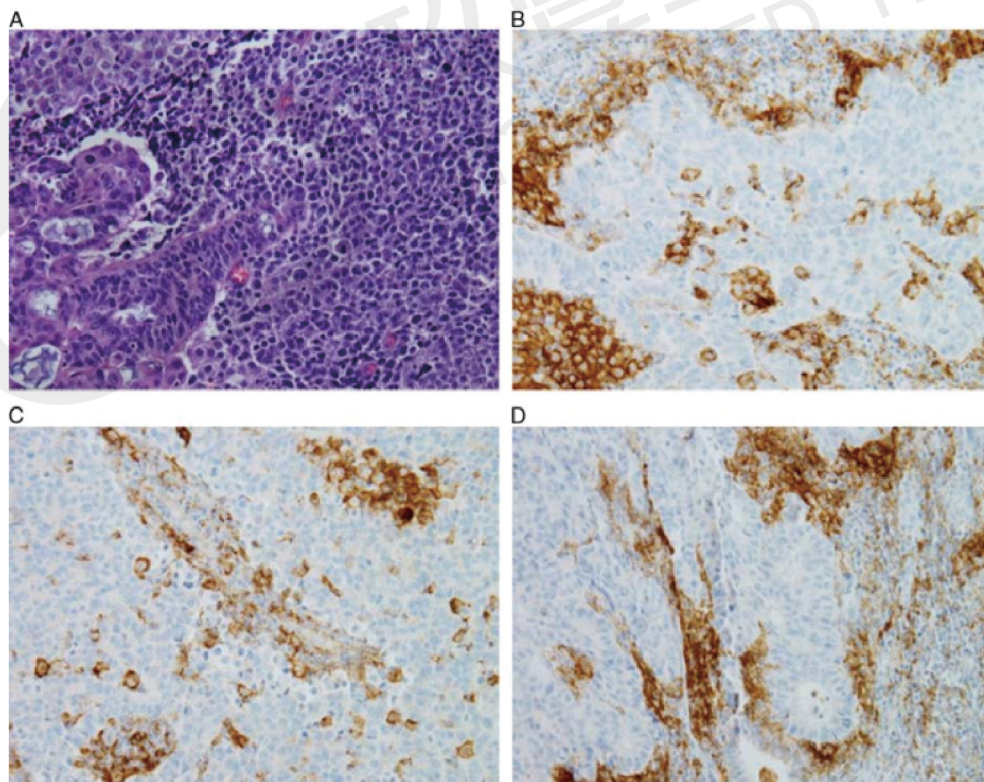


图3. 子宫癌肉瘤 (A, HE, 20×) 的 PD-L1 在上皮成分 (B, 20×)、间质成分 (C, 20×) 和肿瘤浸润免疫细胞 (D, 20×) 的免疫组化表达。

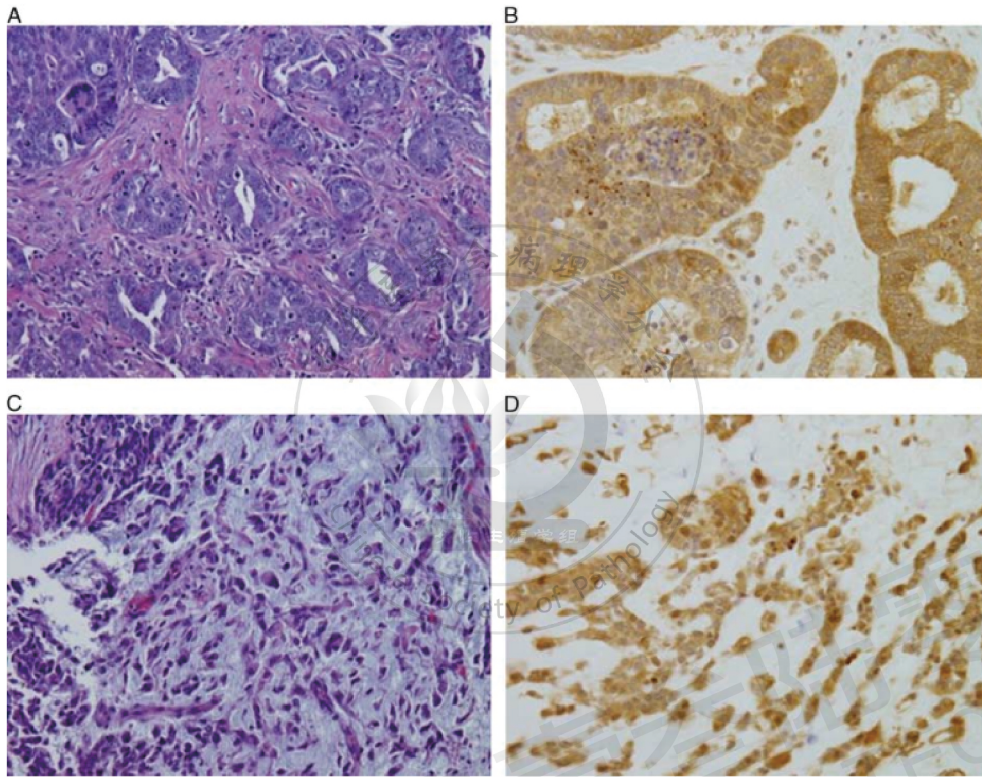


图4. 子宫癌肉瘤（A和C，HE染色，20×）的GHRHR在上皮成分（B，20×）和间质成分（D，20×）中的免疫组化表达。

（李艳春 翻译 张静 审校）