

子宫内膜癌中CD47表达和肿瘤相关巨噬细胞的临床病理及预后意义

Çiğdem Sercan, M.D., Asuman N. Haberal Reyhan, M.D., Özlem Özen, M.D., and Ali Ayhan, M.D.

摘要：肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）影响癌症的进展，CD47 是一种有助于肿瘤抵抗宿主免疫监视的抗巨噬分子。子宫内膜癌（EC）中 CD47 表达与 TAM 相关微环境之间的关系知之甚少。本研究采用免疫组织化学染色方法评估了 165 例 EC 中 CD47 和 CD163 标记的 TAMs 的表达与预后的意义。156/165 (94.6%) 例发现了 CD47 的表达，非子宫内膜样癌中 CD47 的表达显著增高，CD47 的过表达与组织学分级相关，上皮和间质内 TAMs 计数升高也与肿瘤 CD47 过表达相关。上皮、间质及切缘内高 TAMs 计数与高组织学分级和淋巴管血管受侵相关，非子宫内膜样癌患者上皮内 TAMs 计数较高 ($P=0.0001$)，复发病例上皮内 TAMs 计数也较高 ($P=0.018$)，间质内 TAMs 高计数与深肌层浸润 ($P=0.017$) 和远处转移的出现相关 ($P=0.024$)，切缘 TAMs 高计数与肌层浸润深度及淋巴管血管受侵、FIGO 分期、淋巴结转移、远处转移和复发高度相关（分别为 $P=0.0001$ 、 0.0001 、 0.004 、 0.005 、 0.014 、 0.04 ）。CD47 的表达与总生存期（OS）和无进展生存期不相关，然而，上皮和间质内 TAMs 高计数与 OS 缩短相关。此外，上皮和切缘内 TAMs 高计数与无进展生存期缩短相关，间质和切缘内 TAMs 高计数认为是缩短 OS 的独立预后指标。因此，TAM 计数是 EC 的一个重要的预后因子，CD47 的评估对未来临床应用具有潜在作用。

关键词：子宫内膜癌；肿瘤相关巨噬细胞；CD47；预后

(*IJGP. 2022 Jul.;41(4):397-406*)

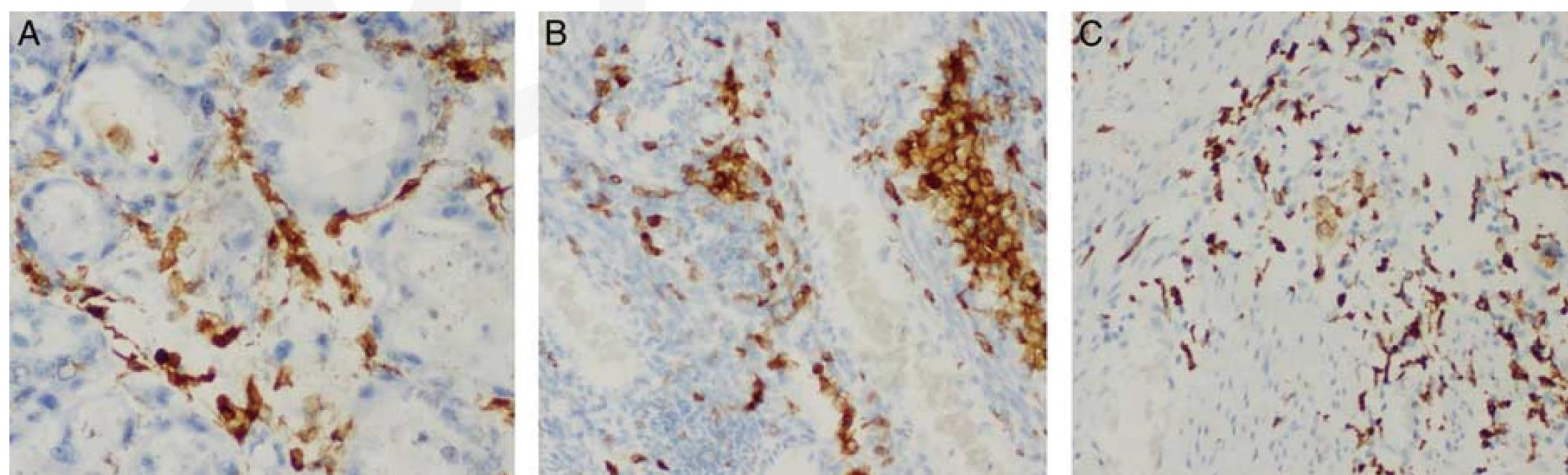


图1.子宫内膜癌 CD163 的免疫组化染色（400x）。（A）肿瘤上皮内的 CD163 阳性细胞（上皮内肿瘤相关巨噬细胞）（B）浸润肿瘤间质的 CD163 阳性细胞（间质肿瘤相关巨噬细胞）。（C）沿肌层侵及切缘的 CD163 阳性细胞（切缘肿瘤相关巨噬细胞）。

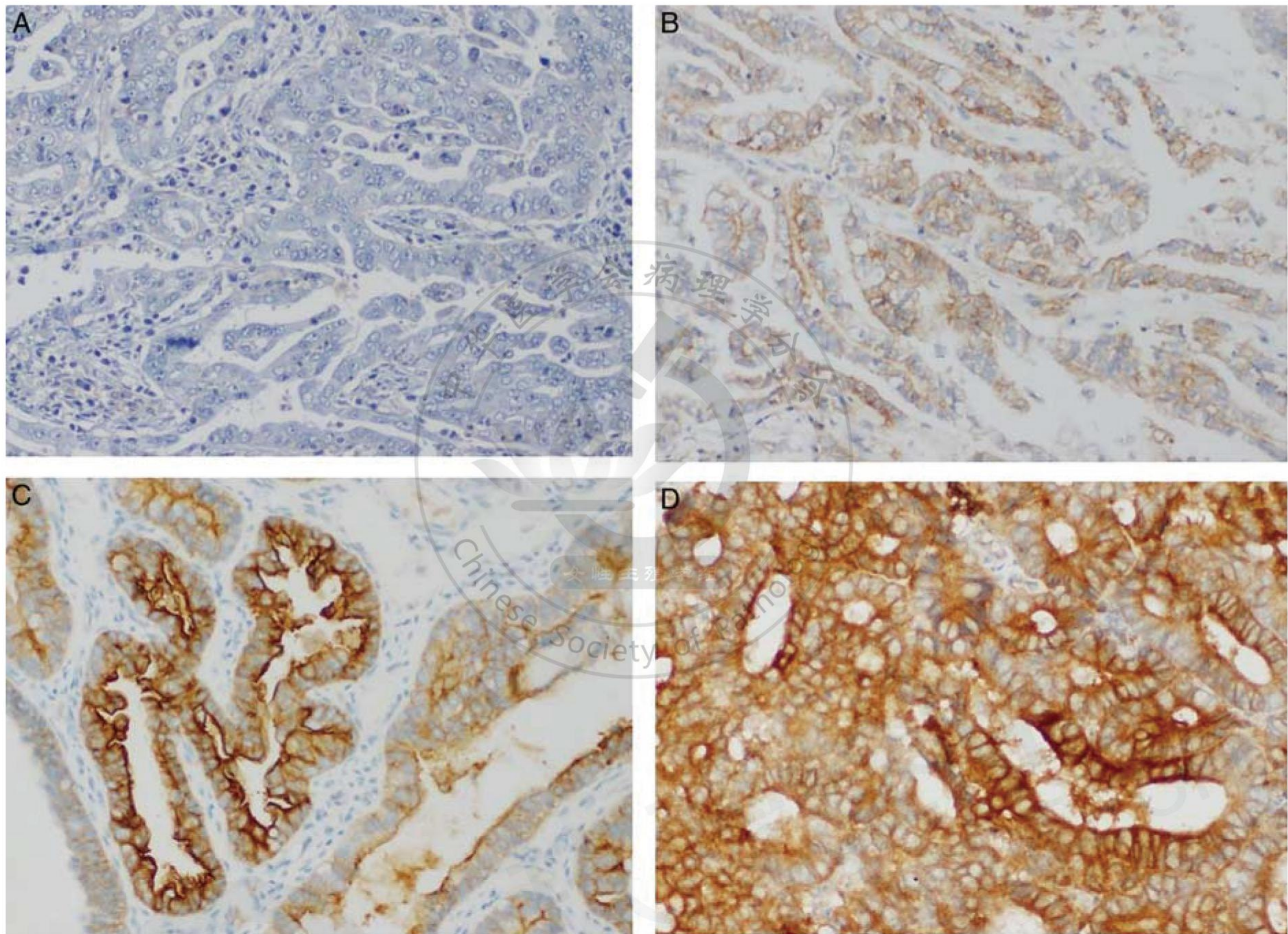


图2.子宫内膜癌 CD47 的免疫组化染色 (400x), (A) 细胞膜和细胞浆染色强度分级为 0 分: 无染色。(B) 1 分: 1%-25% 的肿瘤细胞之胞浆和/或胞膜淡染, (C) 2 分: 26%-50%的肿瘤细胞之胞浆和/或胞膜中等强度染色, (D) 3 分: 51%-100% 的肿瘤细胞之胞浆和/或胞膜强染色。

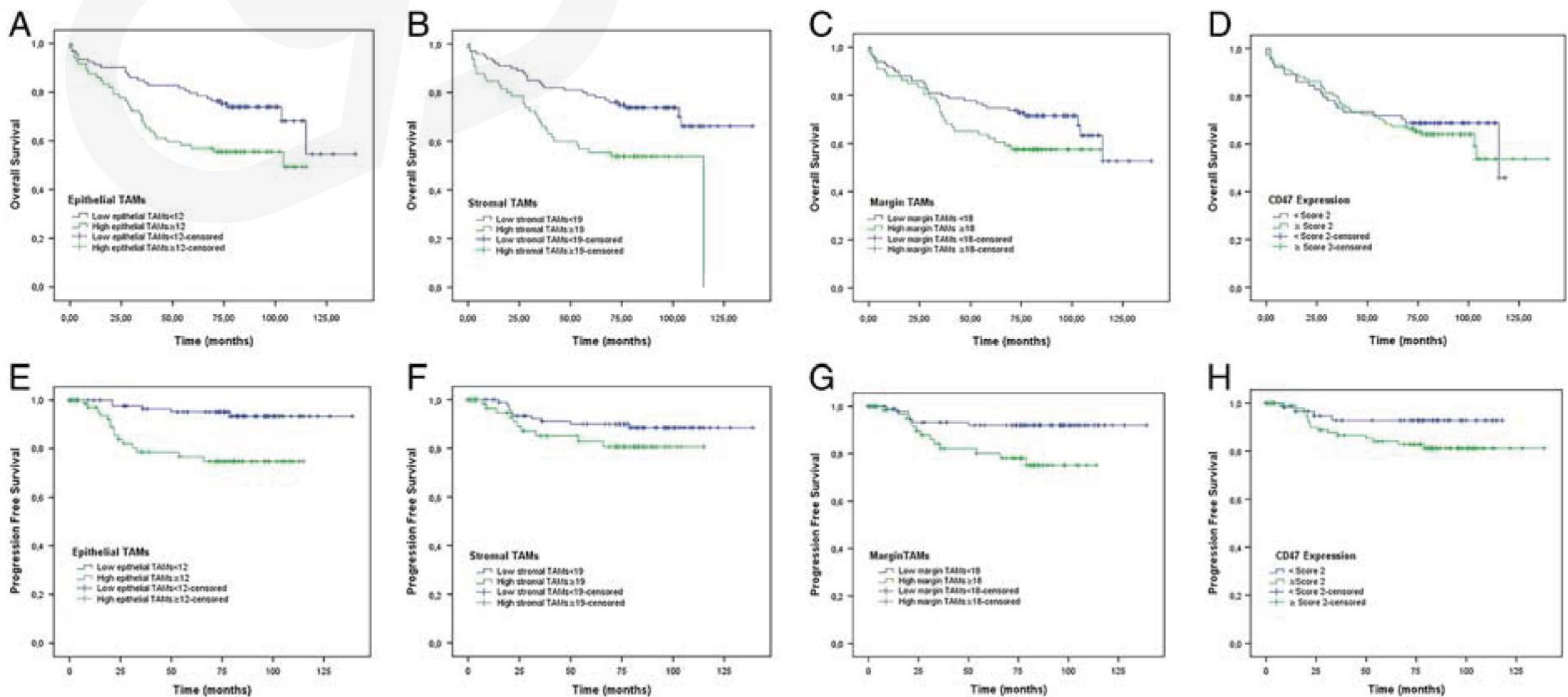


图3.根据上皮 (A) 间质 (B) 和切缘 (C) 肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 计数绘制的 Kaplan-Meier 总生存期曲线, (D) 根据CD47 表达的高低绘制的总生存期曲线, 根据上皮 TAMs 计数 (E) 间质TAMs计数 (F) 切缘 TAMs 计数 (G) 绘制的无进展生存期曲线, (H) 根据 CD47 表达的高低绘制的无进展生存期曲线。

表1. 165 例子宫内膜癌患者的临床病理特征

临床病理参数	总数 = 165 [n (%)]
分型	
子宫内膜样	90 (54.5)
非子宫内膜样	75 (45.5)
组织学分型	
子宫内膜样腺癌	83 (50.3)
粘液性癌	7 (4.2)
浆液性癌	54 (32.7)
透明细胞腺癌	12 (7.3)
未分化癌	9 (5.5)
组织学分级	
1级	33 (20)
2级	38 (23)
3级	19 (11.5)
高级别 (未分级)	75 (45.5)
FIGO 分期	
I	95 (57.6)
II	22 (13.3)
III	36 (21.8)
IV	12 (7.3)
肌层浸润深度	
<50%	63 (38.2)
> 50%	102 (61.8)
淋巴管血管受侵	
阴性	79 (47.9)
阳性	86 (52.1)
淋巴结受累	
阴性	130 (78.8)
阳性	35 (21.2)
远处转移	
阴性	155 (93.9)
阳性	10 (6.1)
复发	
无复发	145 (87.9)
复发	20 (12.1)

表4. 无进展生存期和总生存期的多变量 Cox 回归分析

变量	95% 置信区间			P*
	风险比	下限	上限	
总生存期				
组织学分型 (子宫内膜样 vs. 非子宫内膜样)	1.917	0.827	4.441	0.129
FIGO 分期 (I+II vs. III+IV)	2.500	1.296	4.822	0.006
组织学分级 (1级+2级 vs. 3级+4级)	1.703	0.633	4.587	0.292
远处转移 (阴性vs. 阳性)	19.854	7.135	55.248	0.0001
复发 (阴性vs. 阳性)	4.194	2.123	8.287	0.0001
上皮TAMs	0.955	0.909	1.002	0.063
间质TAMs	1.082	1.031	1.135	0.001
切缘TAMs	0.961	0.929	0.994	0.020
CD47 表达	1.026	0.756	1.394	0.867
无进展生存期				
组织学分型 (子宫内膜样 vs. 非子宫内膜样)	1.138	0.317	4.088	0.843
FIGO 分期 (I+II vs. III+IV)	3.436	1.308	9.025	0.012
组织学分级 (1级+2级 vs. 3级+4级)	2.288	0.468	11.192	0.307
远处转移 (阴性vs. 阳性)	NA	NA	NA	NA
上皮TAMs	1.022	0.947	1.104	0.571
间质TAMs	1.022	0.942	1.110	0.598
切缘TAMs	0.992	0.935	1.052	0.778
CD47 表达	1.199	0.684	2.099	0.526

*Cox比例风险回归模型

CI, 置信区间; HR, 风险比; NA, 无效;

TAM, 肿瘤相关巨噬细胞。

表2. TAMs 和临床病理参数间相关性

临床病理参数	N	上皮TAMs (mean ± SD)	P	间质TAMs (mean ± SD)	P	切缘TAMs (mean ± SD)	P
分型							
子宫内膜样癌	90	9.34 ± 6.77	0.0001*	16.98 ± 9.05	0.017*	20.90 ± 12.6	0.446*
非子宫内膜样癌	75	12.96 ± 7.07		18.20 ± 8.08		20.68 ± 12.8	
组织学分型							
子宫内膜样腺癌	83	9.66 ± 6.92	0.007†	16.98 ± 9.05	0.132†	16.17 ± 10.27	0.324†
粘液性癌	7	5.51 ± 2.36		11.48 ± 4.43		10.82 ± 6.65	
浆液性癌	54	12.78 ± 7.02		18.74 ± 7.56		17.72 ± 10.40	
透明细胞腺癌	12	14.73 ± 7.97		17.06 ± 10.61		13.88 ± 15.00	
未分化癌	9	11.71 ± 6.55		21.71 ± 7.47		20.62 ± 14.00	
组织学分级							
1级	33	6.7 ± 3.7	0.0001‡	14.5 ± 6.9	0.0001‡	12.6 ± 7.6	0.0001‡
2级	38	8.4 ± 6.2		14.9 ± 8.2		13.5 ± 8.6	
3级	19	16.0 ± 8.2		23.3 ± 10.3		26.1 ± 10.8	
高级别 (不分级)	75	12.9 ± 6.9		18.8 ± 7.9		17.2 ± 11.5	
FIGO 分期							
I	95	10.1 ± 7.2	0.064‡	16.5 ± 8.6	0.056‡	14.3 ± 10.0	0.004‡
II	22	10.4 ± 6.9		18.8 ± 9.9		16.5 ± 11.7	
III	36	12.8 ± 6.9		18.0 ± 7.3		19.3 ± 9.5	
IV	12	13.0 ± 6.2		22.5 ± 7.8		25.1 ± 14.0	
肌层浸润深度							
<50%	63	9.82 ± 7.90	0.088*	16.0 ± 8.56	0.017*	14.25 ± 10.10	0.0001*
>50%	102	11.65 ± 9.78		19.01 ± 8.53		18.87 ± 10.79	
淋巴管血管受侵							
阴性	79	9.6 ± 6.8	0.013*	15.3 ± 7.7	0.001*	12.0 ± 8.2	0.0001*
阳性	86	12.2 ± 7.2		19.6 ± 8.8		20.6 ± 11.3	
淋巴结受累							
阴性	130	10.59 ± 7.19	0.105*	17.20 ± 8.82	0.120*	15.44 ± 10.69	0.005*
阳性	35	12.45 ± 6.74		19.01 ± 7.55		20.56 ± 10.52	
远处转移							
阴性	155	10.83 ± 7.17	0.139*	17.2 ± 8.511	0.024*	15.8 ± 10.27	0.014*
阳性	10	13.32 ± 6.21		23.3 ± 8.01		26.9 ± 14.2	
复发							
无复发	145	10.54 ± 7.10	0.018*	17.20 ± 8.58	0.107*	16.03 ± 10.99	0.014*
复发	20	14.24 ± 6.55		20.37 ± 8.30		20.14 ± 9.01	

*方差的 Mann-Whitney U 检验

† 方差的单向分析

‡ Kruskal-Wallis 检验

TAM: 肿瘤相关巨噬细胞

表3. 肿瘤 CD47 表达与临床病理参数的相关性

临床病理参数	例数	CD47 表达				P*
		0分	1分	2分	3分	
分型						
子宫内膜样癌	90	4	39	36	11	0.003
非子宫内膜样癌	75	5	16	30	24	
组织学分型						
子宫内膜样腺癌	83	4	38	30	11	0.001
粘液性癌	7	0	1	6	0	
浆液性癌	54	1	12	21	20	
透明细胞腺癌	12	3	1	5	3	
未分化癌	9	1	3	4	1	
组织学分级						
1级	33	1	18	12	2	0.02
2级	38	3	14	14	7	
3级	19	0	7	10	2	
高级别 (不分级)	75	5	16	30	24	
FIGO 分期						
I	95	5	34	37	19	0.545
II	22	2	6	9	5	
III	36	0	10	17	9	
IV	12	2	5	3	2	
肌层浸润深度						
<50%	63	5	18	29	11	0.328
> 50%	102	4	37	37	24	
淋巴管血管受侵						
阴性	79	6	28	32	13	0.376
阳性	86	3	27	34	22	
淋巴结受累						
阴性	130	9	43	53	25	0.301
阳性	35	0	12	13	10	
远处转移						
阴性	155	7	52	63	33	0.218
阳性	10	2	3	3	2	
复发						
无复发	145	8	52	55	30	0.291
复发	20	1	3	11	5	

*Pearson 卡方检验

(路喜安 翻译 李素红 审校)