

宫颈癌中潜在靶向生物标志物免疫组化表达

Lulu Sun, M.D., Ph.D., Molly C. Schroeder, Ph.D., Ian S. Hagemann, M.D., Ph.D.,
John D. Pfeifer, M.D., Ph.D., Julie K. Schwarz, M.D., Ph.D., Perry W. Grigsby, M.D., M.S., M.B.A.,
Stephanie Markovina, M.D., Ph.D., and Alexander J. Lin, M.D., Ph.D.

摘要：宫颈癌中具有临床价值的靶向生物标志物很少。雌激素受体（ER）、HER2 和纤维母细胞激活蛋白（fibroblast activation protein, FAP）是其他妇科和泌尿生殖道癌潜在的治疗和诊断靶点。我们研究了这些标记物在未经治疗的宫颈癌中的免疫组化表达模式，以及这些标记物的表达是否与最终放化疗后的临床结果相关。从 71 例治疗前患者采集的样本（57 例鳞状细胞癌和 14 例非鳞状细胞癌）中制成组织芯片，并对 ER、HER2 和 FAP 进行染色。ER 阳性 25/70 例（36%）。在 66 例 HER2 染色可评估的肿瘤中，只有 1 例阳性（3+）染色（3%，荧光原位杂交 HER2 扩增阳性），1 例可疑（2+）染色（荧光原位杂交扩增阴性）。其余 HER2 过表达为阴性。FAP 在肿瘤间质中的表达差异很大。ER 阳性和 FAP 表达与宫颈复发、盆腔复发、远处复发或癌症死亡无关。总之，HER2 扩增在非转移性未经治疗的宫颈癌中非常罕见，但如果存在，则可能成为抗体治疗的靶点。ER 和 FAP 在部分肿瘤中表达，但表达与临床结果无关。这些免疫组化标记物在未经治疗的宫颈癌中没有显示出预后意义，但它们可能在靶向治疗或成像中具有实用价值。

关键词：宫颈癌；免疫组织化学；雌激素受体；HER2；纤维母细胞激活蛋白

(*IJGP*. 2022 Nov.;41(6):628–635)

表1. 患者临床病理特征

组织学类型	无复发（占总数的%）	任何复发（%）	<i>P</i> *
鳞状细胞癌	57 (80)	29 (51)	0.59
非鳞状细胞癌			
腺癌	9 (13)	8 (57)	0.45
腺鳞癌	2 (3)		
低分化癌	1 (1)		
小细胞癌	1 (1)		
癌肉瘤	1 (1)		
2018版 FIGO 分期			
I	16 (23)	3 (19)	0.05
II	14 (20)	7 (50)	
IIIB	6 (8)	3 (50)	
IIIC1	22 (31)	13 (59)	
IIIC2	10 (14)	8 (80)	
IV	3 (4)	2 (67)	
SUV 最大值			
SUV 最大值 >11.4	60 (85)	32 (53)	0.30
SUV 最大值 ≤11.4	11 (15)	4 (36)	
PET- 阳性淋巴结			
无	37 (51)	13 (35)	0.02
盆腔	22 (31)	13 (59)	
盆腔和主动脉	10 (14)	8 (80)	
锁骨上	2 (3)	2 (100)	

*通过 Fisher 精确检验；具有统计学意义的 *p* 值以粗体表示。

PET：正电子发射断层扫描；SUV：标准摄取值。

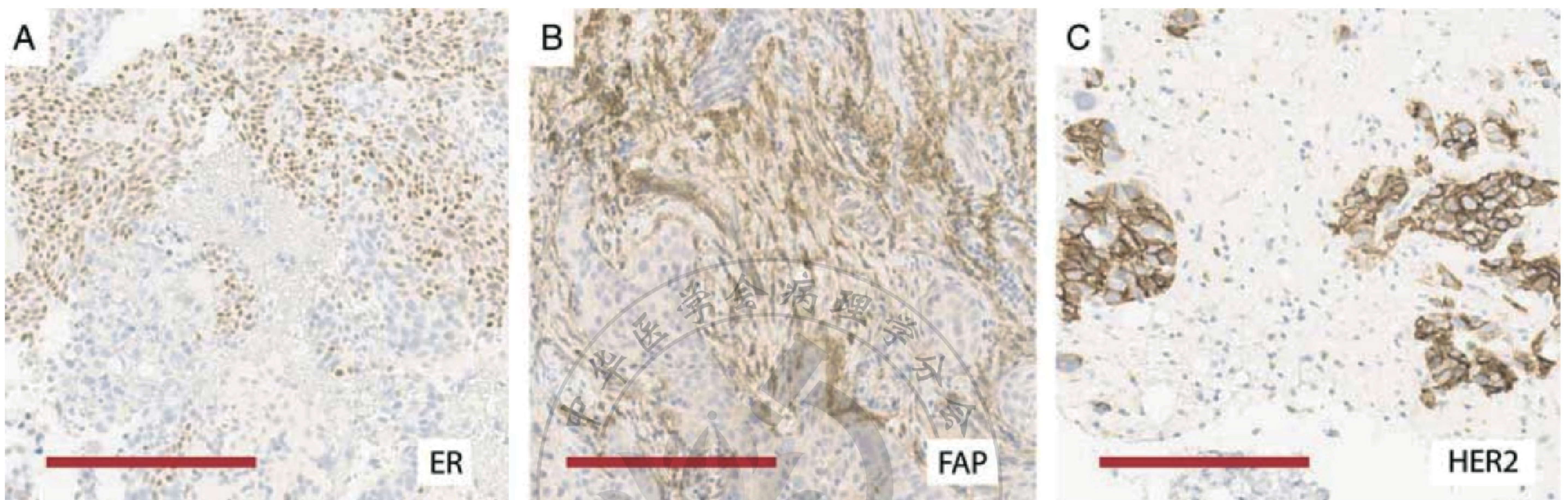


图1.ER、FAP 和 HER2 的代表性免疫组化染色。在所有图像中，阳性染色为棕色，带有复染蓝色核。(A) 肿瘤中心区ER染色的代表性实例：比例评分 4，强度评分 2，综合评分 6/8。(B) 肿瘤间质细胞中 FAP 染色的代表性实例，评分为 80% 比例 × 2+ 强度 = 160。(C) 肿瘤中心区 HER2 膜染色的代表性实例：评分为 3+ (阳性)。原始放大 100×。红色标尺表示 200μm。

表2. 不同组织学肿瘤类型中 ER、FAP 和 HER2 的表达

组织学类型	ER 阳性 (组织学类型%)	平均FAP (得分±标准差)	HER2 阳性 (组织学类型%)
鳞状细胞癌 (n=57)	22 (39)	131±74	1 (2)
非鳞状细胞癌			
腺癌 (n=9)	2 (22)	78±64	0 (0)
腺鳞癌 (n=2)	0 (0)	140±57	0 (0)
低分化癌 (n=1)	0 (0)	20	0 (0)
小细胞癌 (n=1)	1 (100)	160	0 (0)
癌肉瘤 (n=1)	0 (0)	100	0 (0)

ER 表示雌激素受体，FAP 表示纤维母细胞激活蛋白。

表3. ER、FAP、HER2 在不同组织学分期中的表达

2018 FIGO 分期	ER 阳性 (分期%)	平均 FAP (得分±标准差)	HER2 阳性 (分期%)
I	3 (19)	153±95	0 (0)
II	5 (36)	101±61	0 (0)
IIIB	3 (50)	83±60	0 (0)
IIIC1	8 (36)	133±69	1 (5)
IIIC2	4 (40)	101±56	0 (0)
IV	2 (67)	151±56	0 (0)

ER 表示雌激素受体，FAP 表示纤维母细胞激活蛋白。

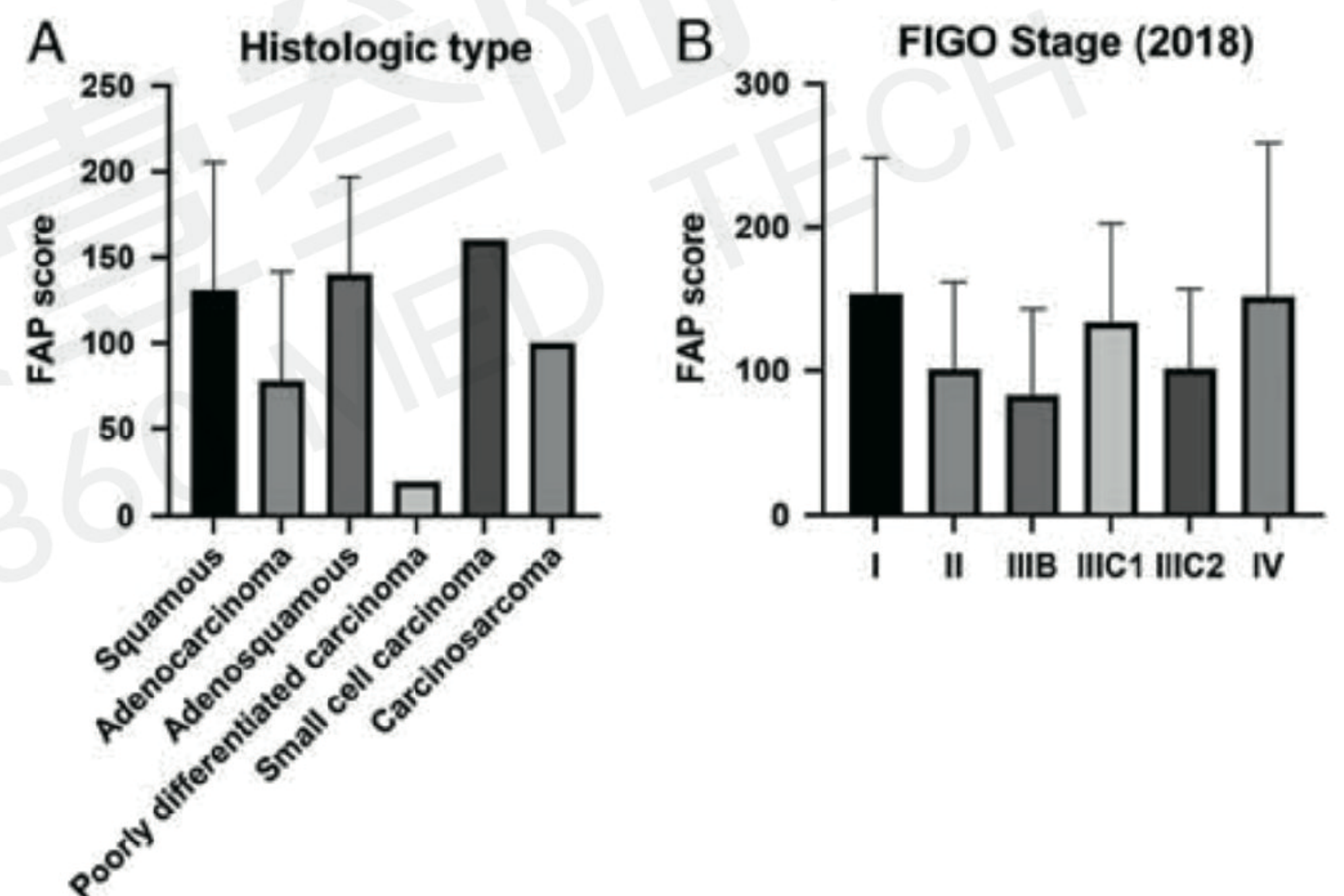


图2.FAP 评分在不同组织学亚型和 FIGO 分期中的分布。(A) FAP 在宫颈癌各亚型中的平均表达。鳞状细胞癌 46 例，腺癌 8 例，腺鳞癌 2 例，低分化癌 1 例，小细胞癌 1 例，癌肉瘤 1 例。单因素方差分析， $p=0.31$ 。(B) FAP 在宫颈癌 FIGO 分期中的平均表达。I 期 16 例，II 14 例，IIIB 期 6 例，IIIC1 期 22 列，IIIC2 期 10 例，IV 期 3 例。单因素方差分析， $p=0.31$ 。N 为有足够间质用于评估 FAP 的病例 (与病例总数不同)。误差条表示标准差。

表4. 生物标志物表达与临床结果的相关性

	HR (95% CI)*									
	宫颈复发	P	盆腔复发	P	远处复发	P	任何复发	P	癌症死亡	P
ER 总分	0.72 (0.50–1.05)	0.09	0.94 (0.78–1.13)	0.52	1.04 (0.88–1.22)	0.65	1.01 (0.89–1.15)	0.89	0.93 (0.80–1.09)	0.38
ER 阳性	0.15 (0.02–1.14)	0.07	0.59 (0.21–1.62)	0.31	0.94 (0.40–2.25)	0.89	0.78 (0.38–1.60)	0.50	0.54 (0.23–1.27)	0.16
FAP 评分	0.99 (0.99–1.00)	0.67	1.00 (0.99–1.00)	0.89	1.00 (0.99–1.00)	0.96	1.00 (1.00–1.00)	0.67	1.00 (0.99–1.00)	0.49

*通过 COX 比例风险回归。

CI 表示置信区间; HR, 风险比。

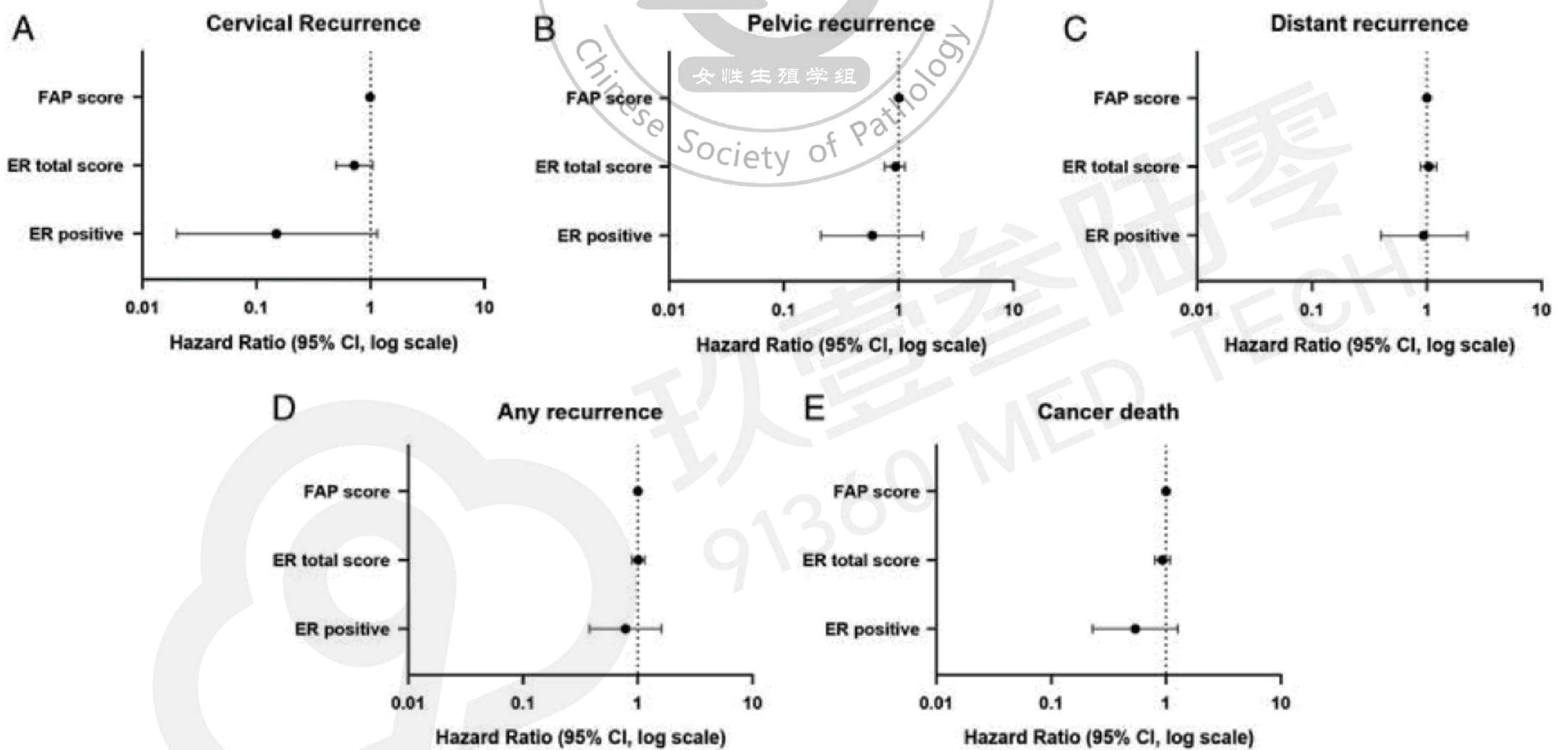


图3. FAP 和 ER 染色与临床结果缺乏相关性。风险比的森林图描述了 FAP 评分、ER 评分和 ER 阳性状态之间的关系。每个生物标志物的 p 值和临床结果如表 4 所示。垂直虚线表示风险比为 1。CI 表示置信区间。

(李艳春 翻译 刘爱军 审校)