

子宫内膜癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002641

免疫组化参数雌激素受体和孕激素受体的临界值
在子宫内膜癌中的预后价值

蒋 鹏, 胡琢瑛

(重庆医科大学附属第一医院妇科, 重庆 400016)

【摘要】目的:确定免疫组化参数雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)在子宫内膜癌中的临界值,更好地评估 ER 和 PR 作为子宫内膜癌预后和预测指标的意义。**方法:**纳入 473 例接受手术治疗的 I~III 期子宫内膜癌患者,使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)和约登指数确定用于预测子宫内膜癌复发的免疫组化参数 ER、PR 临界值,使用 Cox 回归模型分析其与子宫内膜癌预后的相关性。**结果:**预测 I~III 期子宫内膜癌患者复发 ER、PR 的最佳临界值分别为 45% 和 33%。单因素分析显示 ER(Wald=57.948, $P=0.000$)及 PR(Wald=50.538, $P=0.000$)是内膜癌复发的危险因素;多因素分析显示 ER(Wald=9.076, $P=0.003$)是内膜癌复发的独立危险因素。**结论:**当 ER 以 45% 为临界值时和 PR 以 33% 为临界值时最适合预测内膜癌的复发。

【关键词】雌激素受体;孕激素受体;临界值;子宫内膜癌;复发

【中图分类号】R711.74

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-01-21

Prognostic value of critical values of the immunohistochemical parameters
estrogen receptor and progesterone receptor in endometrial cancer

Jiang Peng, Hu Zhuoying

(Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To initially determine the critical values of the immunohistochemical parameters estrogen receptor(ER) and progesterone receptor(PR) in endometrial cancer, and to better evaluate the significance of ER and PR as prognostic and predictive indicators of endometrial cancer. **Methods:** A total of 473 patients with stage I-III endometrial cancer who underwent surgical treatment were included in this study. The receiver operating characteristic curve(ROC curve) and the Jordan index were used to determine the critical values of the immunohistochemical parameters ER and PR for predicting the recurrence of endometrial cancer. Cox regression model was used to analyze the correlation between the factors and the prognosis of endometrial cancer. **Results:** The optimal critical values of ER and PR for predicting recurrence of patients with stage I-III endometrial cancer are 45% and 33%, respectively. Univariate analysis showed that ER(Wald=57.948, $P=0.000$) and PR(Wald=50.538, $P=0.000$) were risk factors for endometrial cancer recurrence. Multivariate analysis showed that ER(Wald=9.076, $P=0.003$) was an independent risk factor for endometrial cancer recurrence. **Conclusion:** When the critical value of ER and PR was 45% and 33% respectively, it is most suitable for predicting the recurrence of endometrial cancer.

【Key words】estrogen receptor; progesterone receptor; critical value; endometrial cancer; recurrence

子宫内膜癌是发达国家中最常见的妇科肿瘤^[1]。大多数患者被诊断为子宫内膜癌时分期较早,超过 70% 为 I 期子宫内膜癌患者,且 5 年总生存率超过 80%。尽管如此,复发仍是子宫内膜癌患者死亡最常见的原因之一^[2]。超过 80% 的子宫内膜癌为 I 型雌激素依赖型子宫内膜样腺癌,雌孕激素受体阳性率

高,预后好,少部分为 II 型非雌激素依赖型子宫内膜癌,包括子宫内膜浆液性癌和透明细胞癌等。雌孕激素受体多呈阴性,预后不良^[3]。因此,雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)已被很多文献报道可用作预测子宫内膜癌复发的预后因素^[4-6]。目前 ER、PR 大多以阳性(+)和阴性(-)来定义。在乳腺癌中,建议将 ER、PR 免疫组织化学检测的阳性阈值定义为 $\geq 1\%$ ^[7],但在子宫内膜癌中尚无公认的临界值。本研究旨在确定 ER、PR 作为 I~III 期子宫内膜癌患者预后指标的临

作者介绍:蒋 鹏, Email: 1094496466@qq.com,

研究方向:子宫内膜癌。

通信作者:胡琢瑛, Email: huzhuoying@sina.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200925.1334.002.html>

(2020-09-27)

床价值,并初步找到一个和子宫内膜癌预后相关的 ER、PR 临界值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2013 年 10 月至 2018 年 5 月于重庆医科大学附属第一医院接受初级手术治疗的子宫内膜癌患者的存档数据。根据 2009 年国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)的分期系统,将所有患者诊断为 I~III 期子宫内膜癌^[8]。纳入标准:①术后病理确诊为子宫内膜癌,并根据 FIGO 分期诊断为 I~III 期的初治患者;②有完整病例资料的,病例资料包括年龄、体质指数(body mass index, BMI)、合并症(高血压或糖尿病)、详细的手术记录、术后病理结果(包括肿瘤组织学类型和等级、肌层浸润深度、宫颈基质浸润深度等)、4 项免疫组化指标(Ki67、ER、PR、P53)、术后辅助治疗方式及治疗是否充分等。排除标准:患者未接受标准手术治疗^[2];患者合并其他恶性肿瘤;患者在手术前接受化疗或放疗;患者术后未规律随访^[9]。

1.2 治疗和随访

患者接受标准的外科手术治疗,包括至少全子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术,伴或不伴淋巴结切除(前哨淋巴结±盆腔±腹主动脉旁淋巴结清扫术)的全面分期手术^[2],然后由多学科讨论和国际指南规定是否进行术后辅助治疗[放疗和(或)化疗]及辅助治疗的周期^[10]。是否充分治疗定义为患者手术后是否定期完成规定的辅助治疗周期。术后通过门诊和电话进行随访;术后 2 年内每 3 个月进行 1 次随访,随后 3 年每 6 个月进行 1 次随访,其后每年 1 次,随访形式包括体格检查和必要时复查相关影像学检查^[11]。

1.3 组织病理学和免疫组化分析

所有患者术后标本均在规定时间内用福尔马林组织液固定,然后送至重庆医科大学病理实验室进一步处理。标本按照病理切片染色和免疫组化相关说明在病理学部门以相同的标准进行处理^[12]。肿瘤组织学类型、组织学等级、病变大小、病变浸润范围、免疫组织化学分析结果等最初由病理实验室的初级病理学医师进行初步判断,再由上级医师进行复核。免疫组织化学参数 Ki67、ER、PR、P53 的结果以连续变量的形式记录,即细胞阳性比例以百分数形式表示(0~100%),例如 Ki67 80%(+),ER 70%(+),PR 60%(+),P53 90%(+)等^[13]。

1.4 复发

复发通过体格检查,组织学检查和(或)影像学检查(包括 CT、MRI、超声检查、骨显像、FDG-PET 或特定的 X 线检查)以证实^[14]。根据复发部位分为^[2]:阴道残端复发;淋巴结复发(盆腔或腹主动脉旁淋巴结);局部盆腔复发;腹膜转移(腹膜癌);远处转移。无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)定义为手术日期与(经组织学或影像学证实的)复发日期之间的时间^[4]。总体生存期(overall survival, OS)定义为手术日期与患者死亡日期之间的时间^[15]。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行处理。计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验;正态计量资料(如年龄和体质指数)采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表达,组间比较采用 t 检验;非正态计量资料(如 Ki67、ER、PR 和 P53)用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。ER、PR 的最佳阈值(临界值)由 ROC 曲线和约登指数确定^[14]。预后影响因素的单因素及多因素分析均采用 Cox 回归模型进行分析。最后,根据 ER 阳性百分比最佳临界值将患者分为 2 组:小于临界值的患者为低 ER 阳性比例组,大于等于临界值的患者为高 ER 阳性比例组;同理根据 PR 阳性百分比最佳临界值将患者分为 2 组:小于临界值的患者为低 PR 阳性比例组,大于等于临界值的患者为高 PR 阳性比例组。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,组间差异采用 log-rank 检验进行分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料特征

2013 年 10 月至 2018 年 5 月,共 527 例 I~III 期子宫内膜癌患者在重庆医科大学附属第一医院接受标准外科手术,其中 473 例患者符合纳入标准。共有 54 例患者由于病例资料数据不完整,术后未规律随访或未按标准术式进行手术被排除在外(图 1)。因未按标准术式进行手术而被排除的 6 例患者均为 30 岁以下的 FIGO 分期为 IA 期的子宫内膜癌患者,因需要保留生育而未进行卵巢切除术。表 1 总结了本研究中 473 例患者的临床病理特征。大多数患者为 FIGO 分期 I 期的内膜癌患者(73.4%),I 型子宫内膜腺癌患者有 411 例(86.9%)。279 例(59%)患者接受辅助化疗,387 例(81.8%)患者经过充分治疗。ER 的分布范围为 0~95%(中位数为 80%);PR 的分布范围为 0~95%(中位数为 80%)。所有患者中共有 67 例患者(14.2%)复发,其中 37 例因内膜癌复发而死亡,5 例因其他原因而死亡。复发患者的中位随访时间和中位无复发生存时间分别为 26(7,60)个月和 12(2,48)个月。

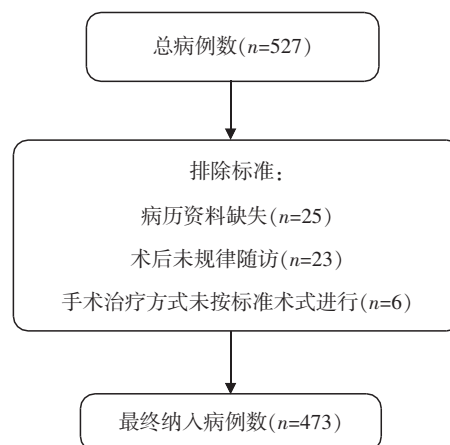


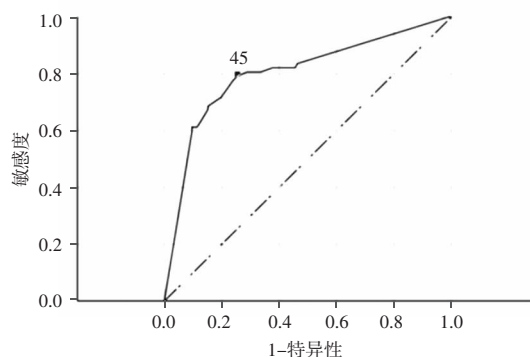
图 1 纳入患者的流程图

表 1 所有患者临床资料特征 [$n=473; \bar{x} \pm s; n, \%; M_d (P_{25}, P_{75})$]

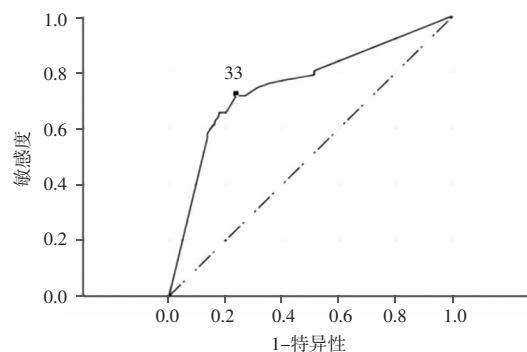
临床特征	临床资料
年龄/岁	53.78 $\pm$ 9.36
高血压	
无	357(75.5)
有	116(24.5)
FIGO 分期	
I	347(73.4)
II	54(11.4)
III	72(15.2)
病理分型	
I 型	411(86.9)
II 型	62(13.1)
宫颈基质浸润	
无	384(81.2)
有	89(18.8)
术后辅助治疗	
随访或内分泌治疗	194(41.0)
单纯化疗	177(37.4)
单纯放疗	15(3.2)
放疗联合治疗	87(18.4)
Ki67 阳性百分比/%	
中位数	30.00(20, 45)
范围	0~90
ER 阳性百分比/%	
中位数	80(20, 90)
范围	0~95
复发	
否	406(85.8)
是	67(14.2)
死亡	
由于复发死亡	37(88.1)
由于其他疾病死亡	5(11.9)
无复发生存时间/月	
中位数(范围)	12(2~48)
均值 $\pm$ 标准差	16.84 $\pm$ 11.94
体质指数/(kg·m ⁻²)	24.80 $\pm$ 3.60
糖尿病	
无	405(85.6)
有	68(14.4)
病理分级	
1	70(14.8)
2	266(56.2)
3	137(29.0)
肌层浸润	
<1/2	330(69.8)
$\geq$ 1/2	143(30.2)
淋巴结切除	
无	52(11.0)
有	421(89.0)
充分治疗	
否	86(18.2)
是	387(81.8)
P53 阳性百分比/%	
中位数	20(0, 50)
范围	0~95
PR 阳性百分比/%	
中位数	80(20, 90)
范围	0~95
复发部位	
阴道残端复发	2(3.0)
盆腔局部复发	10(14.9)
盆腹腔淋巴结复发	15(22.4)
腹膜转移	14(20.9)
远处转移	26(38.8)
复发患者随访时间/月	
中位数(范围)	26(7~60)
均值 $\pm$ 标准差	29.00 $\pm$ 16.41

2.2 ER 和 PR 的最佳临界值

单因素 Cox 回归分析证实, ER(Wald=57.948, $P=0.000$)及 PR(Wald=50.538, $P=0.000$)的丧失(即 ER 和 PR 阳性比率较小时)与内膜癌复发显著相关。而 ROC 曲线揭示了预测子宫内膜癌复发的 ER 最佳临界值为 45.0%(曲线下面积=0.802; 灵敏度为 79.1%; 特异性为 74.6%)(图 2A), PR 最佳临界值为 33%(曲线下面积= 0.754; 灵敏度为 71.6%; 特异性为 76.4%)(图 2B)。



A. ER 的最佳临界值为 45.0%



B. PR 的最佳临界值为 33.0%

图 2 ROC 曲线确定的 ER 和 PR 最佳临界值

2.3 单因素和多因素分析

使用单因素 Cox 回归模型分析可能影响子宫内膜癌复发的临床病理因素和 4 种免疫组织化学标记物 (Ki67、ER、PR、P53), 并且 P 值大于 0.05 的因素被排除在多因素分析之外, 包括年龄 (Wald=3.327, $P=0.068$)、体质指数 (Wald=1.764, $P=0.184$)、高血压 (Wald=0.090, $P=0.764$)、糖尿病 (Wald=0.356, $P=0.551$)、淋巴结清扫术 (Wald=2.033, $P=0.154$)。而 P 值小于 0.05 的因素, 包括 FIGO 分期、组织学类型和分级、子宫肌层浸润、宫颈基质浸润、术后辅助治疗方式、是否充分治疗及所有 4 个免疫组化标志物, 都进一步纳入多因素 Cox 回归分析中。最终有 2 个因素被确定为子宫内膜癌复发的独立影响因素, 包括 ER (Wald=9.076, $P=0.003$) 和 P53 (Wald=4.165, $P=0.041$)(表 2, 图 3)。

表 2 预测子宫内膜癌复发因素的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR(95%CI)	Wald	P	HR(95%CI)	Wald	P
FIGO 分期						
I	1.000	70.562	0.000	1.000	4.089	0.129
II	2.839(1.358~5.937)	7.685	0.006	1.699(0.553~5.219)	0.857	0.355
III	9.537(5.623~16.173)	70.020	0.000	2.505(0.999~6.277)	3.837	0.050
病理分型 (I vs. II)	6.284(3.872~10.198)	55.353	0.000	1.562(0.869~2.811)	2.219	0.136
病理分级						
1	1.000	24.220	0.000	1.000	0.378	0.828
2	3.631(0.865~15.243)	3.104	0.078	1.528(0.346~6.754)	0.312	0.576
3	10.310(2.485~42.781)	10.328	0.001	1.620(0.347~7.554)	0.377	0.539
肌层浸润	3.607(2.222~5.854)	26.958	0.000	1.537(0.858~2.753)	2.092	0.148
宫颈基质浸润	4.711(2.915~7.613)	40.061	0.000	1.485(0.675~3.267)	0.968	0.325
术后辅助治疗						
随访或内分泌治疗	1.000	27.594	0.000	1.000	1.998	0.573
单纯化疗	2.677(1.361~5.265)	8.146	0.004	0.729(0.340~1.562)	0.661	0.416
单纯放疗	1.013(0.132~7.792)	0.000	0.990	0.335(0.040~2.768)	1.031	0.310
放化疗联合治疗	5.865(2.956~11.635)	25.614	0.000	0.982(0.415~2.325)	0.002	0.967
充分治疗 (是 vs. 否)	3.796(2.335~6.171)	28.938	0.000	1.474(0.807~2.692)	1.592	0.207
Ki67	1.033(1.022~1.045)	34.554	0.000	1.012(0.999~1.026)	3.437	0.064
ER(≥ 45% vs. < 45%)	0.119(0.066~0.214)	50.334	0.000	0.311(0.146~0.665)	9.076	0.003
PR (≥ 33% vs. < 33%)	0.146(0.086~0.248)	50.294	0.000	0.713(0.323~1.575)	0.699	0.403
P53	1.018(1.011~1.025)	27.074	0.000	1.008(1.000~1.016)	4.165	0.041

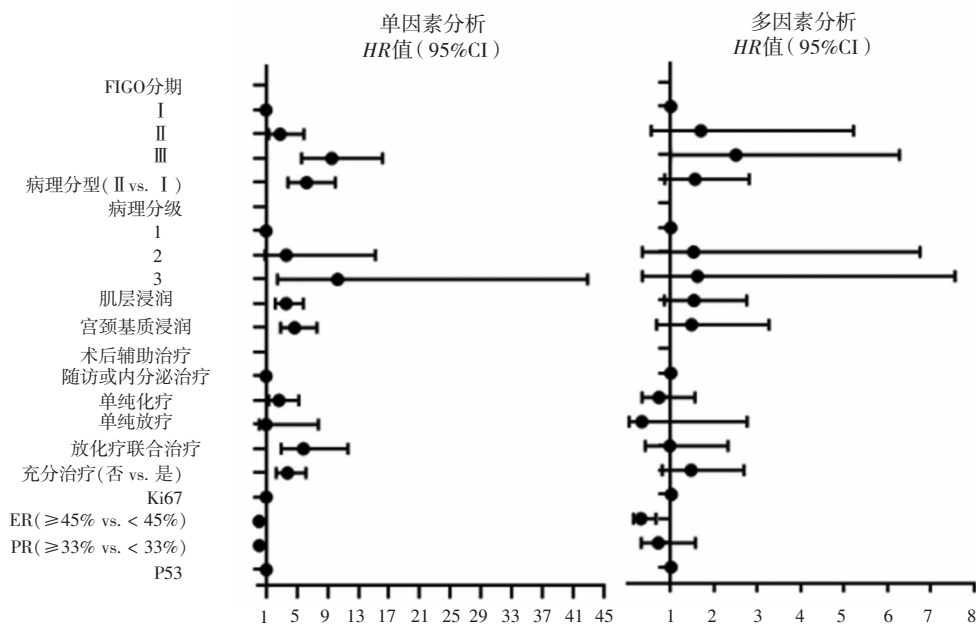


图 3 单因素、多因素分析森林图

2.4 基于 ER 和 PR 临界值分组的患者临床病理参数比较

2.4.1 高、低 ER 阳性比例组患者间临床病理参数比较 当 ER 临界值设定为 45% 时, 分析结果显示高 ER 阳性比 (≥ 45%) 与以下因素显著相关: 年龄 ($t=2.125, P=0.034$)、FIGO 分期 ($\chi^2=37.168, P=0.000$)、病理分型 ($\chi^2=73.339, P=0.000$) 和分

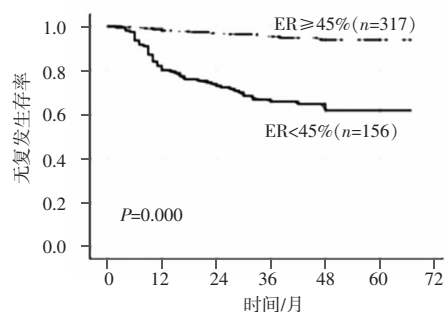
级 ($\chi^2=30.602, P=0.000$)、子宫肌层浸润 ($\chi^2=6.354, P=0.012$)、宫颈基质浸润 ($\chi^2=15.330, P=0.000$)、术后辅助治疗方式 ($\chi^2=23.507, P=0.000$)、是否充分治疗 ($\chi^2=22.331, P=0.000$)、Ki67 ($Z=-4.940, P=0.000$)、PR ($Z=-11.929, P=0.000$) 和 P53 ($Z=-2.925, P=0.003$) (表 3)。根据 ER 的临界值, 将 ER<45% 的患

者定义为低 ER 阳性比例组, ER $\geq 45\%$ 的患者定义为高 ER 阳性比例组。低 ER 阳性比例组和高 ER 阳性比例组患者的 3 年无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)分别为 65.9% (95%CI=58.1%~73.7%) 和 95.4% (95%CI=92.9%~97.9%), 5 年 RFS 分别为 61.9% (95%CI=53.3%~70.5%) 和 93.9% (95%CI=90.6%~97.2%) ($\chi^2=72.855, P=0.000$) (图 4A); 低 ER 阳性比例组和高 ER 阳性比例组患者的 3 年总体生存率(overall survival, OS)分别为 77.6% (95%CI=70.5%~84.7%) 和 97.5% (95%CI=95.5%~99.5%), 而 5 年 OS 分别为 74.3% (95%CI=66.7%~81.9%) 和 96.1% (95%CI=93.4%~98.8%) ($\chi^2=44.125, P=0.000$) (图 4B); 一共有 194 名患者术后未接受辅助治疗(化疗或放疗), 其中低 ER 阳性比例组和高 ER 阳性比例组患者的 3 年 RFS 分别为 78.3% (95%CI=65.6%~91.0%) 和 97.6% (95%CI=94.9%~100%) ($\chi^2=19.350, P=0.000$) (图 4C)。

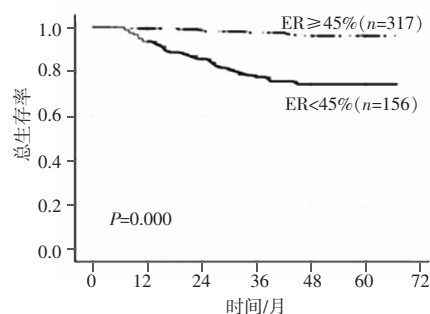
表 3 高、低 ER 阳性比例组患者间的临床病理参数比较

[$n=473; \bar{x} \pm s; n, \%, M_d (P_{25}, P_{75})$]

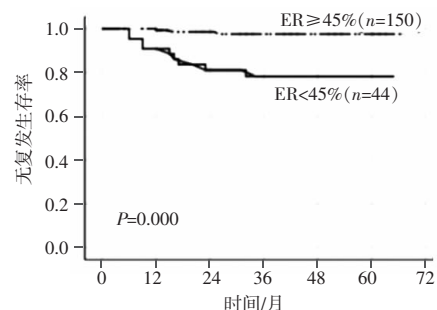
变量	低 ER 阳性比例组 ($n=156$)	高 ER 阳性比例组 ($n=317$)	统计量 值	P 值
年龄/岁	55.08 $\pm$ 9.26	53.14 $\pm$ 9.36	2.125	0.034
FIGO 分期			37.168	0.000
I	93 (59.6)	254 (80.1)		
II	17 (10.9)	37 (11.7)		
III	46 (29.5)	26 (8.2)		
病理分型			73.339	0.000
I 型	106 (67.9)	305 (96.2)		
II 型	50 (32.1)	12 (3.8)		
病理分级			30.602	0.000
1	13 (8.3)	57 (18.0)		
2	73 (46.8)	193 (60.9)		
3	70 (44.9)	67 (21.1)		
肌层浸润			6.354	0.012
<1/2	97 (62.2)	233 (73.5)		
$\geq 1/2$	59 (37.8)	84 (26.5)		
宫颈基质浸润			15.330	0.000
否	111 (71.2)	273 (86.1)		
是	45 (28.8)	44 (13.9)		
淋巴结切除			0.794	0.373
否	20 (12.8)	32 (10.1)		
是	136 (87.2)	285 (89.9)		
术后辅助治疗			23.507	0.000
随访或内分泌治疗	44 (28.2)	150 (47.3)		
单纯化疗	68 (43.6)	109 (34.4)		
单纯放疗	2 (1.3)	13 (4.1)		
放化疗联合治疗	42 (26.9)	45 (14.2)		
充分治疗			22.331	0.000
否	47 (30.1)	39 (12.3)		
是	109 (69.9)	278 (87.8)		
Ki67 阳性百分比/%			-4.940	0.000
中位数	40.00 (20, 55)	30.00 (18, 40)		
范围	2~90	0~90		
PR 阳性百分比/%			-11.929	0.000
中位数	5.00 (0, 50)	90.00 (70, 90)		
范围	0~95	0~95		
P53 阳性百分比/%			-2.925	0.003
中位数	40.00 (0, 87.5)	20.00 (0, 50)		
范围	0~95	0~90		



A. 高、低 ER 阳性比例组患者无复发生存曲线



B. 高、低 ER 阳性比例组患者总生存曲线



C. 高、低 ER 阳性比例组中术后未辅助治疗患者无复发生存曲线

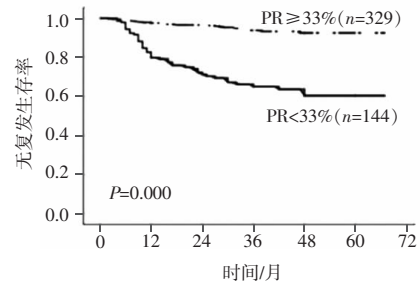
图 4 基于 ER 最佳临界值分组的患者 K-M 生存曲线图

2.4.2 高、低 PR 阳性比例组患者间临床病理参数比较 当 PR 临界值设定为 33% 时, 分析结果显示高 PR 阳性比 ($\geq 33\%$) 与以下因素显著相关: 年龄 ($t=4.990, P=0.000$)、FIGO 分期 ($\chi^2=45.349, P=0.000$)、病理分型 ($\chi^2=108.148, P=0.000$) 和分级 ($\chi^2=48.902, P=0.000$)、子宫肌层浸润 ($\chi^2=14.438, P=0.000$)、宫颈基质浸润 ($\chi^2=5.183, P=0.023$)、术后辅助治疗方式 ($\chi^2=23.507, P=0.000$)、是否充分治疗 ($\chi^2=26.360, P=0.000$)、Ki67 ($Z=-4.856, P=0.000$)、ER ($Z=-11.549, P=0.000$) 和 P53 ($Z=-4.138, P=0.000$) (表 4)。根据 PR 的临界值, 将 PR $< 33\%$ 的患者定义为低 PR 阳性比例组, PR $\geq 33\%$ 的患者定义为高 PR 阳性比例组。低 PR 阳性比例组和高 PR 阳性比例组患者的 3 年 RFS 分别为 65.1% (95%CI=56.7%~73.5%) 和 93.8% (95%CI=90.9%~96.7%), 而 5 年 RFS 分别为 60.4% (95%CI=51.0%~

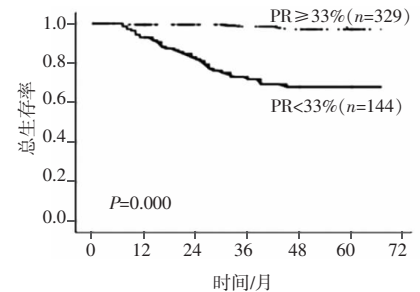
69.8%) 和 92.5% (95%CI=89.2%~95.8%) ($\chi^2=68.020, P=0.000$) (图 5A)。低 PR 阳性比例组和高 PR 阳性比例组患者的 3 年 OS 分别为 71.9% (5%CI=63.5%~80.3%) 和 98.5% (95%CI=96.9%~100%), 而 5 年 OS 分别为 68.0% (95%CI=59.0%~77.0%) 和 97.1% (95%CI=94.7%~99.5%) ($\chi^2=72.936, P=0.000$) (图 5B); 术后未接受辅助治疗患者中低 PR 阳性比例组和高 PR 阳性比例组患者的 3 年 RFS 分别为 79.0% (95%CI=64.9%~93.1%) 和 96.2% (95%CI=92.9%~99.5%) ($\chi^2=14.608, P=0.000$) (图 5C)。

表 4 高、低 PR 阳性比例组患者间的临床病理参数比较

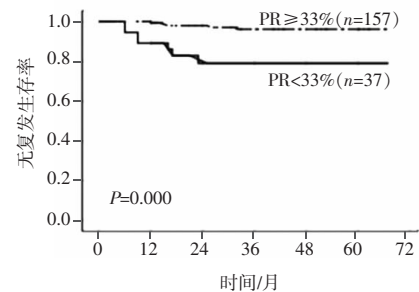
[n=473; $\bar{x} \pm s$; n, %; M_d (P ₂₅ , P ₇₅)]				
变量	低 PR 阳性 比例组 (n=144, %)	高 PR 阳性 比例组 (n=329, %)	统计量值	P 值
年龄/岁	56.94 $\pm$ 9.05	52.39 $\pm$ 9.17	4.990	0.000
FIGO 分期			45.349	0.000
I	87(60.4)	260(79.0)		
II	11(7.6)	43(13.1)		
III	46(31.9)	26(7.9)		
病理分型			108.148	0.000
I 型	90(62.5)	321(97.6)		
II 型	54(37.5)	8(2.4)		
病理分级			48.902	0.000
1	6(4.2)	64(19.5)		
2	64(44.4)	202(61.4)		
3	74(51.4)	63(19.1)		
肌层浸润			14.438	0.000
<1/2	83(57.6)	247(75.1)		
$\geq 1/2$	61(42.4)	82(24.9)		
宫颈基质浸润			5.183	0.023
否	108(75.0)	276(83.9)		
是	36(25.0)	53(16.1)		
淋巴结切除			0.480	0.488
否	18(12.5)	34(10.3)		
是	126(87.5)	295(89.7)		
术后辅助治疗			23.209	0.000
随访或内分泌治疗	37(25.7)	157(47.7)		
单纯化疗	67(46.5)	110(33.4)		
单纯放疗	3(2.1)	12(3.6)		
放化疗联合治疗	37(25.7)	50(15.2)		
充分治疗			26.360	0.000
否	46(31.9)	40(12.2)		
是	98(68.1)	289(87.8)		
Ki67 阳性百分比/%			-4.856	0.000
中位数	40.00(25, 60)	30.00(20, 40)		
范围	2~90	0~90		
ER 阳性百分比/%			-11.549	0.000
中位数	7.00(0, 60)	90.00(70, 90)		
范围	0~95	0~95		
P53 阳性百分比/%			-4.138	0.000
中位数	45.00(2, 90)	20.00(0, 50)		
范围	0~95	0~90		



A. 高、低 PR 阳性比例组患者无复发生存曲线



B. 高、低 PR 阳性比例组患者总生存曲线



C. 高、低 PR 阳性比例组中术后未辅助治疗患者无复发生存曲线

图 5 基于 PR 最佳临界值分组的 K-M 生存曲线图

2.4.3 分别对 I 型、II 型内膜癌患者高、低 ER 及 PR 阳性比例组预后进行比较。在 I 型内膜癌患者 (共 411 名) 中, 高 ER、PR 阳性比例组患者的 5 年无复发生存率及 5 年总生存率都分别高于低 ER、PR 阳性比例组患者, 差异均具有显著统计学意义 ($\chi^2=35.830, P=0.000$; $\chi^2=23.359, P=0.000$; $\chi^2=35.045, P=0.000$; $\chi^2=45.412, P=0.000$); 在 II 型内膜癌患者 (共 62 名) 中, 高 ER、PR 阳性比例组患者的 5 年无复发生存率及总 5 年生存率都分别高于低 ER、PR 阳性比例组患者, 其中 ER 临界值下 5 年无复发生存率及 PR 临界值下 5 年总生存率组间差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.315, P=0.021$; $\chi^2=3.922, P=0.048$), 而 ER 临界值下 5 年总生存率及 PR 临界值下 5 年无复发生存率组间差异由于 II 型内膜癌患者总样本量较小未显示出有明显统计学意义 ($\chi^2=3.522, P=0.061$; $\chi^2=0.439, P=0.580$) (表 5)。

表 5 I 型、II 型内膜癌患者在 ER、PR 临界值下的预后比较

分型	临界值分组	例数	复发 例数	5年无复发生存率 (95%CI)/%	χ^2 值	P 值	5年总生存率 (95%CI) /%	χ^2 值	P 值
I 型患者 (n=411)	高 ER 阳性比例组	305	12	94.3(91.0~96.6)	35.830	0.000	96.4(93.7~99.1)	23.359	0.000
	低 ER 阳性比例组	106	26	72.3(62.9~81.7)			81.9(73.9~89.9)		
	高 PR 阳性比例组	321	16	93.3(90.0~96.6)	35.045	0.000	97.0(94.5~99.5)	45.412	0.000
	低 PR 阳性比例组	90	22	69.8(58.6~81.0)			75.1(64.7~85.5)		
II 型患者 (n=62)	高 ER 阳性比例组	12	2	83.3(62.1~100.0)	5.315	0.021	90.9(73.8~100.0)	3.522	0.061
	低 ER 阳性比例组	50	27	39.1(23.2~55.0)			55.4(38.9~71.9)		
	高 PR 阳性比例组	8	3	62.5(29.0~96.0)	0.439	0.508	100(随访时间内未发现患者死亡)	3.922	0.048
	低 PR 阳性比例组	54	26	45.7(30.2~61.2)			56.3(40.2~72.4)		

3 讨 论

免疫组化标记物 ER、PR 是子宫内膜癌预后重要指标,大多数 ER、PR 阴性的患者预后较差且容易复发,目前对 ER、PR 阴性临界值的定义大多参考乳腺癌的相关指标,在内膜癌中尚缺乏一个公认的临界值。本研究中,单因素分析发现 ER、PR 的丧失是子宫内膜癌复发的危险因素,并利用 ROC 曲线及约登指数找到了 ER 阳性比例最佳临界值 45% 及 PR 阳性比例最佳临界值 33%。进一步多因素分析发现 ER 是内膜癌复发的独立危险因素,但 PR 并没有表现出与复发相关的显著性。这是因为在许多患者中,ER 的丧失同时合并有 PR 的丧失(79 例 ER 全阴性的患者中有 61 例同时合并有 PR 全阴性),导致这 2 个影响因素之间在统计学上具有很强的“共线性”。因此,在多因素分析消除因素之间的“共线性”之后,ER 显示出与内膜癌复发更强的关联性,但这并不能否认 PR 在内膜癌预后方面的重要性。实际上,已有很多文献报道 PR 的丧失仍是内膜癌复发的独立危险因素^[6,13,15]。同样,虽然多因素分析中 FIGO 分期、Ki67 仅表现为与复发有相关趋势,而其他影响因素如病理学类型和分级、肌层浸润、宫颈基质浸润等未发现与内膜癌复发存在显著相关性,但实际上它们仍是目前内膜癌预后的重要参考指标^[2,4,10]。需要解释的是,术后接受辅助治疗(包括化疗、放疗及放化疗联合治疗)的患者大多分期较晚,肿瘤分型及分化较差等,这导致辅助治疗方式作为预后因素与这些肿瘤复发高危因素在单因素分析时有强烈的“共线性”而被提示为“复发危险因素”(单因素分析辅助治疗方式 HR 值均大于 1),实际上这与临床相违背。因此,本研究进行多因素分析发现当经过多因素分析抵消掉因素之间的“共线性”之后,术后辅助治疗方式被证明是“保护

因素”(多因素分析辅助治疗方式 HR 值均小于 1),尽管分析结果显示它们与复发并无显著相关性,但与其他文献报道它们在提高患者(尤其是伴有高危复发因素的患者)的无复发生存率方面显示出了积极作用^[16-17]。

根据 ER、PR 的临界值分别对患者进行分组,比较了组间各影响因素的差异性,并绘制了分组后患者的无复发生存曲线和总生存曲线。结果显示,往往 FIGO 分期越晚,病理分型和分级越差,伴有深肌层和宫颈基质浸润,并且 Ki67 指数和 P53 阳性比例越高的患者,ER、PR 阳性比例越低,这与既往临床发现及很多文献报道一致^[6,13,18]。另外,分析显示在 ER 及 PR 低阳性比例组中有更多的患者接受了术后辅助治疗,但某些患者术后辅助治疗并不充分,因为在这些患者中大都分期晚、分型差、术后辅助治疗周期长但身体一般情况不能耐受长期的辅助治疗。最后,结果还显示 ER 及 PR 低阳性比例组的患者无复发生存率和总体生存率远低于 ER 及 PR 高阳性比例组的患者。这表明内膜癌 ER、PR 全阴性患者的预后管理固然重要,但当某些患者 ER、PR 阳性比例低于一个临界值时,其术后预后管理是否也应该酌情调整,包括适当延长术后辅助治疗的时间、增加辅助治疗的周期数、术后更密切的随访等。值得一提的是,194 例早期低危型并且未在手术后接受辅助治疗的子宫内膜癌患者中,ER 及 PR 低阳性比例组的无复发生存率也低于 ER 及 PR 高阳性比例组。该结果表明,某些术后的子宫内膜癌患者,即使是早期低危型内膜癌患者,但当 ER 及 PR 阳性比例低于某个临界值时,也不应在手术后仅仅接受辅助内分泌治疗或单纯随访,可能还需要适当补充辅助放疗^[19]。当然,在决定辅助治疗时,不应该只考虑 ER 及 PR 的阳性比。目前,辅助治疗患者的选择仍然主要取决于经典的临床病理因素,如年龄、FIGO 分期、肌层浸润深度和组织学类型等^[20-22]。例

如,最近的欧洲指南和 NCCN 指南指出,子宫内膜癌患者的术后放疗和化疗没有明确的规定,但是建议当患者具有以下危险因素时可以考虑补充放疗甚至联合化疗:FIGO 晚期、病理学分型差、年龄较大(尤其是 ≥ 60 岁)、淋巴脉管侵犯和深肌层浸润($> 50\%$)等^[23-24]。尽管如此,取得临界值后的免疫组化指标 ER 及 PR 仍有望为个体化的术后辅助治疗提供参考价值。

本研究的局限性在于它是一个单中心回顾性研究,需要多中心研究参与,并且需要进一步的前瞻性研究进行验证。尽管如此,本研究中证实的 ER 及 PR 的临界值在子宫内膜癌预后方面仍表现出了其临床价值。

参 考 文 献

- [1] Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer[J]. Lancet, 2016, 387(10023): 1094–1108.
- [2] Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, et al. Predicting poor prognosis recurrence in women with endometrial cancer: a nomogram developed by the francogyn study group[J]. Br J Cancer, 2016, 115(11): 1296–1303.
- [3] Ikeda Y, Oda K, Ishihara H, et al. Prognostic importance of CDK4/6-specific activity as a predictive marker for recurrence in patients with endometrial cancer, with or without adjuvant chemotherapy[J]. Br J Cancer, 2015, 113(10): 1477–1483.
- [4] Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer[J]. Facts Views Vis Obgyn, 2013, 5(3): 179–186.
- [5] Zhang Y, Zhao D, Gong C, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13: 208.
- [6] Tomica D, Ramic S, Danolic D, et al. Impact of oestrogen and progesterone receptor expression in the cancer cells and myometrium on survival of patients with endometrial cancer[J]. J Obstet Gynaecol, 2018, 38(1): 96–102.
- [7] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 237–239.
- [8] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium[J]. Int J Gynecol Obstet, 2009, 105(2): 103–104.
- [9] Marcos-Sanmartin J, Lopez Fernandez JA, Sanchez-Paya J, et al. Does the type of surgical approach and the use of uterine manipulators influence the disease-free survival and recurrence rates in early-stage endometrial cancer?[J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(9): 1722–1726.
- [10] Versluis MA, de Jong RA, Plat A, et al. Prediction model for regional or distant recurrence in endometrial cancer based on classical pathological and immunological parameters[J]. Br J Cancer, 2015, 113(5): 786–793.
- [11] Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, et al. Change in hazard rates of recurrence over time following diagnosis of endometrial cancer: an age stratified multicentre study from the francogyn group[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(12): 1914–1920.
- [12] Yu X, Guo S, Song W, et al. Estrogen receptor α (ER α) status evaluation using rnascope in situ hybridization: a reliable and complementary method for IHC in breast cancer tissues[J]. Hum Pathol, 2017, 61: 121–129.
- [13] Ferrandina G, Ranalletti FO, Gallotta V, et al. Expression of cyclooxygenase-2(COX-2), receptors for estrogen(ER), and progesterone (PR), p53, Ki67, and neu protein in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2005, 98(3): 383–389.
- [14] Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, et al. Optimal cut-point and its corresponding youden index to discriminate individuals using pooled blood samples[J]. Epidemiology, 2005, 16(1): 73–81.
- [15] van der Putten IJM, Visser NCM, van de Vijver K, et al. Added value of estrogen receptor, progesterone receptor, and L1 cell adhesion molecule expression to histology-based endometrial carcinoma recurrence prediction models: an enitec collaboration study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(3): 514–523.
- [16] Emons G, Vordermark D. Adjuvant treatment for endometrial cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2019, 31(5): 404–410.
- [17] Alessia A, Francesco P, Giuseppe S, et al. Chemotherapy as adjuvant treatment for intermediate-high risk early-stage endometrial cancer: a pilot study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(8): 1418–1423.
- [18] Di Donato V, Iacobelli V, Schiavi MC, et al. Impact of hormone receptor status and Ki-67 expression on disease-free survival in patients affected by high-risk endometrial cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(3): 505–513.
- [19] Ohara M, Matsuura K, Akimoto E, et al. Prognostic value of Ki67 and p53 in patients with estrogen receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: validation of the cut-off value of the Ki67 labeling index as a predictive factor[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 4(4): 648–654.
- [20] ASTEC study group BP, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer(mrc astec and ncic ctg en.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and Meta-analysis[J]. Lancet, 2009, 373(9658): 137–146.
- [21] Nout RA, Smith VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk(portec-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial[J]. Lancet, 2010, 375(9717): 816–823.
- [22] De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer(portec-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(3): 295–309.
- [23] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. Esmo-esgo-estro consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(1): 16–41.
- [24] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology uterine neoplasms version 2.2019[EB/OL]. (2018–12–17)[2019–10–10]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

(责任编辑:唐秋姗)