免疫组化指标在宫颈微偏腺癌诊断中的应用

杜秋越,刘易欣,陈 凌

(天津市中心妇产科医院病理科,天津 300100)

摘 要:宫颈微偏腺癌(MDA)是一种原发于宫颈的特殊类型腺癌,发病率较低。虽然肿瘤细胞分化很好,但是该种肿瘤患者预后极差。由于缺乏恶性细胞学特征,细胞学检查(TCT)几乎无法做出诊断;且由于活检组织标本较小、腺体形态及结构均类似于正常宫颈腺体,活检病理检查也极易漏诊。近年来多项免疫组化指标的联合应用有助于对 MDA 做出正确的病理诊断,本文对这些免疫组化指标在宫颈微偏腺癌中的应用进行了归纳总结。

关键词:宫颈;微偏腺癌;免疫组化;HIK1083

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.09.017

文章编号:1006-1959(2018)09-0053-03

Application of Immunohistochemical Markers in Diagnosis of Minimal Deviationadenocar–cinoma of Cervix

DU Qiu-yue,LIU Yi-xin,CHEN Ling

(Department of Pathology,Tianjin Central Obstetrics and Gynecology Hospital,Tianjin 300100,China)

Abstract:Minimal deviationadenocarcinoma of cervixis (MDA)a type of adenocarcinoma of primary origin in the cervix with a low incidence.Although tumor cells differentiate well,the prognosis of this tumor patient is extremely poor.Due to the lack of malignant cytological features,cytology tests (TCT)can hardly make a diagnosis;and because biopsy tissue specimens are small,glandular morphology and structure are similar to normal cervical glands,biopsy pathological examination is also easily missed.In recent years, the combined use of multiple immunohistochemical markers has contributed to the correct pathological diagnosis of MDA.The application of these immunohistochemical markers in cervical minimal deviation adenocarcinoma is summarized in this paper.

Key words:Cervixis;Minimal deviationadenocarcinoma;Immunohistochemistry; HIK1083

宫颈微偏腺癌(minimal deviationadenocarcino–ma of cervix,MDA),也称为宫颈恶性腺瘤(adenoma malignum,AM),其发病率低,临床上极为少见,肿瘤细胞分化非常好，缺乏恶性细胞学特征，细胞学(TCT)检查中几乎无法做出诊断。而在宫颈活检时,由于活检组织小,且大部分区域肿瘤分化极好,难以与正常宫颈腺体区别，因此活检 HE 切片也很难做出正确的诊断。虽然 MDA 的肿瘤细胞分化很高,但是该种肿瘤患者预后极差。如能找到有利于鉴别诊断的免疫组织化学标记物，则能够提高 MDA 的早期诊断率,从而指导早期治疗。本文重点讨论一下近年来免疫组化指标在 MDA 诊断中的应用。

1 HIK1083

HIK1083 是一种针对胃幽门黏液腺细胞分泌的黏液成分的单克隆抗体,近年来受到较多关注。研究显示[1,2],90%以上宫颈 MDA 表达 HIK1083,但是在 MDA 中一些分化较差的腺体通常不表达，普通型宫颈腺癌仅少部分呈微弱表达,正常宫颈腺体则不表达 HIK1083。另有文章对 269 例 MDA 进行 Meta 分析,HIK1083 阳性率达到 92.31%[3]。由此可见,HIK1083 阳性的组织应高度可疑 MDA，但由于分化稍差的腺体可以不表达 HIK1083，所以即使 HIK1083 阴性亦不能排除 MDA 可能。值得注意的是,小叶状宫颈内膜腺体增生也可表达 HIK1083,提示这种小叶增生可能具有胃上皮化生，并且可能与之关系密切[4]。

2 P53

P53 是一种抑癌基因,与细胞生长控制、细胞周期和凋亡相关。广泛表达于大部分的肿瘤,如肺癌、结肠癌和乳腺癌等肿瘤中。免疫组化所检测的过度表达的 P53 与其突变有关。P53 在 MDA 中有较高的阳性表达率。有文章统计了 201 例宫颈微偏腺癌免疫组化结果,P53 阳性率为 84.4%[5]。栾贺[6]对 223 例宫颈微偏腺癌进行 Meta 分析,结果显示 P53 的阳性率为 75%。其他研究亦证实 P53 在 MDA 中有较高表达率[7,8],而在正常宫颈腺体细胞 P53 染色阴性[9]。又有学者进一步研究发现[10],P53 在 MDA 中的阳性表达率与组织分化有一定关系，在 MDA 中,P53 染色阳性的细胞往往分化较好，分化越差的细胞 P53 阳性率越低。

作者简介:杜秋越(1982.10-),女,河北衡水人,硕士,医师,研究方向:妇科肿瘤病理

通讯作者:陈凌(1976.12-),女,河北博野人,博士,副主任医师,研究方向:妇科肿瘤病理

3 P16

P16 是细胞周期调控的相关蛋白，能够通过抑制 Rb 的磷酸化,使细胞周期停滞在 G1 期,发挥抑癌基因的作用,也可根据 P16 的表达程度来评估病变的严重程度[11,12]。P16 在许多恶性肿瘤中表达减少甚至缺失[13],但是在宫颈鳞癌、宫颈腺癌进行免疫组织化学染色时发现 P16 过度表达。尤其是伴有 HPV 感染的宫颈癌中,其表达水平增高。有多项研究证明[14,15],MDA 与 HPV 感染无关,故 P16 的阳性表达率明显低于其他类型的宫颈癌。刘彬等对不同种类子宫颈腺癌进行染色,发现微偏腺癌的 P16 阳性率最低[16],由此可推测 MDA 病因及发病机制不同于常见的宫颈管腺癌。

4 Ki67

Ki67 是细胞增生标记物的相关抗原,也是一个衡量肿瘤增生的很好指标。Ki67 蛋白表达于所有活跃的细胞周期,并随着细胞周期而改变。其低表达于细胞周期的 G1 期及 S 期早期,在 S 期及 G2 期表达急剧上升，在 M 期表达达峰值，随后迅速下降。Ki67 抗原半衰期约为 1 h，细胞脱离增殖周期后急剧降解。这些特点意味着 Ki67 是比较理想的细胞增殖标记物。近年来的一些研究结果显示[17],Ki67 在正常宫颈腺上皮、宫颈原位腺癌、普通宫颈腺癌及微偏腺癌中,阳性表达率逐渐上升,即 Ki67 在 MDA 中有较高的阳性表达率。另有结果亦显示[18],Ki67 在微偏腺癌的阳性率高于普通宫颈腺癌及正常的宫颈腺上皮。但是我们在实际工作中发现 MDA 的 Ki67 阳性表达率通常都较低,与以上研究不符。

5 黏蛋白

黏蛋白(mucin,MUC)黏蛋白是一类由特殊的上皮细胞-杯状细胞分泌的，广泛覆盖在管状器官如气管、支气管、胃肠道、生殖道等多种上皮细胞表面和肝脏、胰腺、胆囊、肾、唾液腺和泪腺上皮细胞表面黏液中的高分子量糖蛋白[19]。近年来研究发现[20],一旦这些上皮细胞出现异常，尤其是发生癌变时，MUC 将出现表达异常，其结构和功能将发生改变，进而可能与其癌变发生及癌变程度相关。

MUC6 主要表达于胃体、胃窦的基底部腺细胞。亦有研究[18]证实了 MUC6 可能与 MDA 的发生发展及恶性程度相关。但是也有一些不同的观点[21]，MUC6 在宫颈良、恶性病变中的阳性表达率和表达模式无显著改变,MUC6 不能单独作为区分宫颈良、恶性病变的分子标志物。

MUC2 是主要由消化道黏膜上皮杯状细胞分泌的黏蛋白的主要成分之一。现有的研究均证实[16,21]，MUC2 的阳性表达率在正常宫颈腺上皮、宫颈原位腺癌与普通型宫颈腺癌和宫颈微偏腺癌中呈上升趋势,即在 MDA 中,MUC2 有较高的阳性表达率。

6 癌胚抗原

癌胚抗原(CEA)属于非特异性肿瘤相关抗原,在临床多作为广谱性肿瘤标记物应用。有多项研究证实[22,23],在 MDA 中,CEA 都有较高的阳性率,而宫颈正常腺体或良性增生腺上皮均阴性或微弱反应。因此,CEA 可作为鉴别正常宫颈腺体和 MDA 的指标之一。但是由于 CEA 的特异性差,其在宫颈原位腺癌和其他腺癌中都可表达[24],因此 CEA 阳性不能排除其他腺癌的可能性。

7 阿利新蓝-过碘酸雪夫氏黏液染色

阿利新蓝-过碘酸雪夫氏（alcian blue-periodic acid schiff,AB/PAS）黏液染色是特殊染色中常用的诊断方法。MDA 腺腔内主要为中性黏液及少量酸性黏液，且酸性黏液主要成分为唾液酸黏液;AB/PAS 染色有助于区别 MDA 与正常宫颈腺体[25]。AB/PAS 染色中,MDA 腺体染色发红，而正常宫颈腺体为紫色。因此,通过 AB/PAS 染色有助于区别 MDA 与正常宫颈内膜腺体。

8 结论

宫颈微偏腺癌因其形态学上具有类似正常宫颈黏液腺的特征，细胞学涂片及活检都极易漏诊。对于有大量阴道排液、阴道不规则流血或接触性出血病史的患者,均不能忽略宫颈 MDA 的可能。免疫组化指标的联合应用对提高诊断率、早期发现、早期治疗 MDA 患者提供了重要参考依据。尤其当活检取材,组织过小的时候,免疫组化染色有助于明确诊断。目前为止,没有一种特异性的抗体可以明确诊断 MDA，但是可联合应用免疫组化指标作出综合判断。

HIK1083 对 MDA 的诊断作用比较明显，其在 MDA 中有较高的阳性表达率，正常宫颈腺体不表达，其他宫颈腺癌也仅是微弱表达。但是应注意的是,分化差的 MDA 腺体通常不表达,而小叶状宫颈内膜腺体增生也可表达 HIK1083。CEA、P53 在宫颈 MDA 均呈阳性或强阳性表达,而宫颈正常腺体呈阴性或微弱反应,但是这两种抗体指标缺乏特异性。一些文献中写到,Ki67 在 MDA 中有较高的阳性表达率,这与我们实际工作中看到的 Ki67 阳性表达率不

符,这需要我们进一步总结具体数据论证上述文献中内容的正确性。由于 MDA 与 HPV 感染无关,故 P16 一般不表达。MUC 在 MDA 中有一定的阳性表达,这可能与 MDA 的发生机制有一定关系。AB/PAS 特殊染色法对鉴别 MDA 与正常宫颈腺体也能起到较大的作用。由此可见,免疫组化指标的联合应用及综合判定可有助于 MDA 的诊断。

参考文献:

[1]李亚玲.宫颈微偏腺的诊疗现状[D].河北:河北医科大学,2017.

[2]Takahiro T,Shinichi T,Mitsuharu N,et al.Uterine cervical carcinomas associated with lobular endocervical glandular hyperplasia[J].Histopathology,2011,59(1):55-62.

[3]伊喜苓,林蓓,朱连成,等.269 例子宫颈微偏腺癌的 meta 分析[J].中国医科大学学报,2009,38(5):369-372.

[4]郑文新,沈丹华.妇产科病理学[M].北京:科学出版社,2013.

[5]王炜晨,羊正炎.宫颈微偏腺癌 201 例分析[J].现代实用医学,2012,24(3):321-322.

[6]栾贺.中国宫颈微偏腺癌临床及病理特征的 Meta 分析[D].大连医科大学,2014.

[7]伊喜苓,朱连成,林蓓,等.宫颈微偏腺癌 25 例临床病理分析[J].现状肿瘤医学,2014,22(1):157-160.

[8]翁亚菡,赵海洋,梁瑞敏,等.免疫组化在宫颈微偏腺癌临床诊断中的作用分析[J].现代诊断与治疗,2014,5(20):4773-4775.

[9]田 芳,周庆云,王玥元,等.宫颈微偏腺癌 4 例报道[J].诊断病理学杂志,2015,22(8):507-509.

[10]Li G,Zhang WD,Liu XY,et al.Clonal status and clinicopathological observation of cervical minimal deviation adenocarcinoma[J].Diagn Pathol,2010,5(1):25.

[11]李旻,曹箭,王乃鹏,等.P16INK4a 免疫细胞化学检测在筛查宫颈癌中的作用[J].中华肿瘤杂志,2006,28(9):674-677.

[12]刘潇阳,李青,陈汶,等.宫颈管型腺癌的人乳头瘤病毒感染及 P16 和孕激素受体的染色特征 [J]. 中华肿瘤杂志,2014,36(4):263-267.

[13]Poi MJ,Knobloch TJ,Yuan C,et al.Evidence that P12,a specific variant of P16 (INK4A),plays a suppressive role in human pancrestic carcinogenesis [J].Biochem Biophys ResCommun,2013,436(2):217-222.

[14]Rojas IQ.The cervical cancer prevention programme in Costa Rica[J].Ecancer medical science,2015,9(82):578.

[15]Lin CQ,Cui JF,Zhang X,et al.Human Papillomavirus Genotyping to Predict the Risk of Cervical Precancerous Lesions or Cancer in Women with Minor Abnormal Cytology in China[J].Acta cytological,2015,59(5):405-411.

[16]刘彬,吴泽妮,刘潇阳,等.人乳头瘤病毒与子宫颈腺癌病因关系研究[J].中华肿瘤杂志,2016,38(4):277-282.

[17]刘海燕.Ki-67、MUC2、MUC6 蛋白在宫颈微偏腺癌中的表达及意义[D].南华大学,2016.

[18]朱连成,伊喜苓,林蓓,等.p53、Ki67 和 CA125 表达在宫颈微偏腺癌与普通宫颈腺癌鉴别中的价值 [J]. 现代肿瘤医学,2015,23(16):2368-2371.

[19]Macha MA,Krishn SR,Jahan R,et al.Emerging potential of natural products for targeting mucins for therapy against inflammation and cancer[J].Cancer Treat Rev,2015,41(3):277-288.

[20]张典,高兴春,姜凤良,等.黏蛋白在肿瘤诊断和治疗中的作用[J].中国老年学杂志,2016,36(9):2275-2277.

[21]秦玲,宋洪涛,耿敬姝,等.粘蛋白在宫颈腺体病变的表达及意义[J].现代生物医学进展,2014,33(4):6502-6505.

[22]李彦敏,周奕琳,郭雪西,等.粗针活检诊断子宫颈微偏腺癌 4 例及临床病理分析 [J]. 临床与实验病理学杂志,2011,27(6):623-626.

[23]翁亚菡,赵海洋,梁瑞敏,等.免疫组化在宫颈微偏腺癌临床诊断中的作用分析 [J]. 现代诊断与治疗,2014,25 (20):4773-4775.

[24]罗茹,陈晓端,朱莉艳.宫颈高级别腺上皮内瘤变 80 例临床病理及免疫组织化学观察[J].中华病理学杂志,2013,42(1):32-36.

[25]Glenn Mc Cluggage W.Immunohistochemistry as a diagnostic aid in cervical pathology[J].Pathology,2007,39(1):97-111.

收稿日期:2018-2-28;修回日期:2018-3-8
编辑/杨倩