

本文引用格式:周丽媛,施喆,刘悦君,等.TIPE2 Ki67在子宫内膜癌组织中的表达及对预后的评估价值[J].安徽医学,2023,44(11):1334-1337.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.012

TIPE2 Ki67 在子宫内膜癌组织中的表达及对预后的评估价值

周丽媛 施 喆 刘悦君 李静霞 崔志利 安 欣

[摘 要] **目的** 探讨肿瘤坏死因子诱导蛋白 8 样蛋白 2(TIPE2)、细胞增殖核抗原 Ki67 在子宫内膜癌组织中的表达及对患者预后的评估价值。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月河北工程大学附属医院妇科收治的子宫内膜癌患者 120 例作为观察组,另选取同期收治的非子宫内膜癌患者 130 例作为对照组,所有入组患者均接受手术治疗。回顾性收集患者的临床及病理资料,比较两组患者子宫内膜组织中 TIPE2、Ki67 的表达水平。同时定期对观察组患者进行随访,分析患者 2 年生存情况,通过 Cox 比例风险回归模型分析子宫内膜癌患者预后的影响因素。**结果** 观察组、对照组子宫内膜组织中 TIPE2 阳性率分别为 28.33%、71.54%。与对照组相比,观察组子宫内膜组织 TIPE2 阳性率降低($P<0.05$);观察组、对照组子宫内膜组织中 Ki67 阳性率分别为 33.33%、5.38%。观察组子宫内膜组织 Ki67 阳性率高于对照组($P<0.05$)。对 120 例子宫内膜癌患者随访 2 年,至随访结束,93 例患者存活,生存率 77.50%。Cox 模型分析结果显示,TIPE2 阴性($HR=3.736$,95%CI=1.016~13.157)为子宫内膜癌患者死亡的独立危险因素。此外,子宫内膜癌组织中 TIPE2 阴性与组织分级相关($P<0.001$)。**结论** TIPE2 阴性是子宫内膜癌患者预后不良的独立危险因素,可作为评估子宫内膜癌不良预后的辅助指标。

[关键词] 子宫内膜癌;肿瘤坏死因子诱导蛋白 8 样蛋白 2;细胞增殖核抗原 Ki67;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.11.012

Expression of TIPE2 and Ki67 in endometrial cancer tissue and their evaluation value for prognosis

ZHOU Liyuan¹, SHI Zhe², LIU Yuejun¹, LI Jingxia¹, CUI Zhili¹, AN Xin³

1.Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056002, China

2.Department of Surgery, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056002, China

3.Department of Pathology, the First Hospital of Handan, Handan 056002, China

Funding project: Project approved by Hebei Provincial Health Commission (No.20220667)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of tumor necrosis factor-inducible protein 8-like protein 2 (TIPE2) and proliferating nuclear antigen Ki67 in endometrial carcinoma tissue and their prognostic value. **Methods** From January 2018 to January 2020, 120 patients with endometrial cancer who were treated in gynecology of Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering were selected as the observation group, and 130 patients with non-endometrial cancer treated in the same period were selected as the control group; all patients received surgical treatment, and the clinical and pathological data of patients were retrospectively collected. The expression levels of TIPE2 and Ki67 in the pathological tissues of the two groups were compared. Meanwhile, patients in the observation group were followed up regularly to analyze the two years survival, and the prognosis factors of endometrial cancer patients were analyzed by Cox proportional regression model. **Results** The positive rates of TIPE2 in the observation and control groups was 28.33% and 71.54%, respectively. Compared with the control group, the TIPE2 positive rate decreased significantly in the observation group ($P<0.05$). The positive rate of Ki67 was 33.33% and 5.38%, respectively. Compared with the control group, the positive rate of Ki67 increased significantly in the observation group ($P<0.05$). After two years of follow-up, 93 of the 12 patients survived, with a survival rate of 77.5%. For 120 patients with endometrial cancer for two years to the end of follow-up, 93 patients survived with a survival rate of 77.50%. The results of Cox risk model analysis showed that TIPE2-negative ($HR=3.736$, 95%CI:1.016~13.157) was an independent risk factor for death in endometrial cancer patients. In addition, TIPE2 negative in endometrial cancer tissue was associated with tissue grade ($P<0.001$). **Conclusions** TIPE2-negative endometrial cancer cells increase the lymph node metastasis rate, and they are independent risk factors for poor prognosis of endometrial cancer patients and can be used as an adjuvant indicator to evaluate the prognosis of endometrial cancer.

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(编号:20220667)

作者单位:056002 河北邯郸 河北工程大学附属医院妇科(周丽媛,刘悦君,李静霞,崔志利),普外科(施喆)

056002 河北邯郸 邯郸市第一医院病理科(安欣)

[Key words] Endometrial cancer; Tumor necrosis factor-inducible protein 8-like protein 2; Proliferating nuclear antigen Ki67; Risk factors

子宫内膜癌是影响女性最重要的恶性肿瘤之一,占女性生殖系统疾病的37.7%^[1]。近年来,子宫内膜癌的发病率逐年上升,且呈年轻化趋势^[2]。虽然子宫内膜癌预后相对较好,67%的患者发现时处于早期,其5年总生存率可达81%,但IVA、IVB期患者的5年生存率仅为17%和15%^[3],并且一旦复发,治疗困难、死亡率高。因此,准确判断子宫内膜癌的生物学行为特征及临床预后,为患者选择个体化的手术治疗方案,降低复发风险尤为重要。

肿瘤坏死因子诱导蛋白8样蛋白2(tumor necrosis factor α induced protein-8 like-2, TIPE2)为先天免疫和适应性免疫的负调控因子,可抑制抗肿瘤免疫反应,维持免疫稳态^[4-5]。肿瘤增殖抗原Ki-67(marker of proliferation Ki-67, Ki-67)是一种由MKI67基因编码的核蛋白,其表达与细胞的增殖活性正相关,可用作肿瘤标志物和判断肿瘤侵袭性的良好指标^[6-7]。TIPE2、Ki67在子宫内膜癌组织中的表达差异对患者预后的影响尚未完全探明。鉴于此,本研究纳入子宫内膜癌患者120例、非子宫内膜癌患者130例,分析子宫内膜组织中TIPE2、Ki67的表达差异及对患者生存的影响,旨在评估TIPE2、Ki67在子宫内膜癌组织中的表达情况及其对患者预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2020年1月河北工程大学附属医院妇科收治的子宫内膜癌患者120例作为观察组,另择同期收治的子宫肌瘤107例和子宫脱垂患者23例作为对照组,所有患者均接受手术治疗。回顾性收集患者临床及病理资料。研究对象均为女性,对照组年龄33~71岁,平均(57.05±6.95)岁;身体质量指数(body mass index, BMI)18~29 kg/m²,平均(23.89±2.21) kg/m²。观察组年龄34~73岁,平均(56.36±6.60)岁;BMI 18~28 kg/m²,平均(23.48±2.57) kg/m²。两组年龄、BMI等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

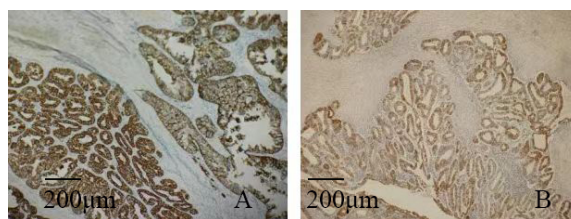
纳入标准:①子宫内膜癌符合《子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)》^[8]中相关诊断标准者;②子宫肌瘤符合《子宫肌瘤的诊治中国专家共识》^[9]中相关诊断标准者;③子宫脱垂符合《妇产科学》第9版^[10]中相关诊断标准者;④近期末参与过其他临床研究;⑤临床资料完整者。

排除标准:①有恶性肿瘤家族史、合并其他恶性肿

瘤、甲亢者;②合并肝肾功能不全者;③术前接受放疗、免疫治疗者;④合并子宫手术史者;⑤合并自身免疫性疾病、严重贫血者;⑥妊娠期或哺乳期者等。本研究获我院医学伦理委员会批准(批件号:2021[K]078)。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 子宫内膜组织标本固定、石蜡包埋、切片及免疫组化SP方法详见文献^[11]。采用过氧化物酶标记的链霉卵白素试剂盒(B&D公司)检测石蜡切片中TIPE2、Ki67表达情况,鼠抗人TIPE2、Ki67单克隆抗体购自DAKO公司。结果判定:TIPE2阳性表达表现为细胞核或细胞浆见棕黄色颗粒,Ki67阳性表达表现为细胞核被染成棕黄色。所有载玻片均采用双盲法进行半定量评分。从每个标本中随机抽取10个高倍视野,分别观察并记录肿瘤细胞中TIPE2、Ki67阳性染色细胞的百分比(0:0%;1:1%~25%;2:26%~50%;3:51%~75%;4:76%~100%)和相应的染色强度(0:无染色;1:浅黄色;2:中等棕褐色;3:深棕褐色)。表达得分由上述两个分数的结果相乘得到,分数 ≤ 3 分定义为阴性(-), >3 分者为阳性^[11-12]。典型病理图片见图1。



注:A是TIPE2免疫组化染色阳性结果;B是Ki67免疫组化染色阳性结果。

图1 子宫内膜癌组织TIPE2、Ki67免疫组化阳性结果

1.2.2 临床资料收集 通过本院电子病历系统收集研究对象临床资料,包括年龄(<60 岁, ≥ 60 岁)、BMI(<24 kg/m², ≥ 24 kg/m²)、国际妇产科联盟(FIGO, 2009年)^[13]分期、病理类型(内膜样腺癌、非内膜样腺癌)、淋巴结分级^[14](N0,N1)、肌层浸润深度($<1/2$ 、 $\geq 1/2$)、组织学分级(高分化、中低分化)、TIPE2(阳性、阴性)、Ki67(阳性、阴性)。

1.3 观察指标

1.3.1 TIPE2、Ki67表达 采用免疫组织化学方法分析观察组、对照组子宫内膜组织中TIPE2、Ki67的表达情况。

1.3.2 子宫内膜癌患者预后分析 所有患者在规范治疗结束后开始随访,每3~6个月随访1次,随访方

式为电话随访和门诊随访。随访内容包括是否定期复查,复查项目及结果;是否出现复发,复发病状及复发时间;是否死亡及死亡原因和时间等。随访终点为患者死亡或达到随访截止时间(2022年6月)。比较性别、年龄、BMI、FIGO分期、高血压病、糖尿病、病理类型、淋巴结分级、肌层浸润深度、组织学分级、手术方式、术后并发症、TIPE2及Ki67组间生存率的差异及对预后的影响。

1.4 统计学方法 使用SPSS 21.0统计软件进行分析。计数资料以[例(%)]表示,予以 χ^2 检验或校正 χ^2 检验进行比较。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间差异比较采用 t 检验。TIPE2、Ki67与淋巴结转移的相关性用 χ^2 检验和Phi(Φ)系数比较,Phi(Φ)系数表示两分类变量之间的关联程度: $\Phi<0.3$ 时,表示相关较弱; $\Phi>0.6$ 时,表示相关较强^[15]。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间生存分析用log-rank χ^2 检验,子宫内膜癌患者预后分析采用Cox比例风险回归模型。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜组织中TIPE2、Ki67表达水平比较

表2 子宫内膜癌患者预后的Cox回归模型分析

协变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	自由度	P 值	HR值	95%CI
TIPE2	1.318	0.642	4.210	1	0.040	0.268	0.076~0.943
Ki67	0.666	0.486	1.882	1	0.170	0.514	0.198~1.331
淋巴结分级	0.511	0.768	0.444	1	0.505	0.600	0.133~2.701
病理类型	1.817	0.490	13.773	1	<0.001	0.162	0.062~0.424
肌层浸润深度	2.532	0.678	13.969	1	<0.001	0.079	0.021~0.300
组织分级	-1.576	0.483	10.657	1	0.001	0.207	0.080~0.533

注:TIPE2为肿瘤坏死因子诱导蛋白8样蛋白2,Ki67为肿瘤增殖抗原。

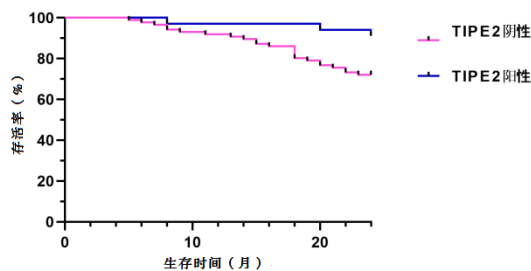


图2 TIPE2表达与子宫内膜癌患者预后的关系

2.3 TIPE2表达与子宫内膜癌患者临床病理特征的关系 本研究按照TIPE2表达差异进行分组,结果显示TIPE2阴性与组织分化呈正相关,差异有统计学意义($\chi^2=18.397, \Phi=0.392, P<0.001$)。见表3。

察组TIPE2阳性率低于对照组,而Ki67阳性率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者TIPE2、Ki67表达比较[例(%)]

组别	例数	TIPE2阳性	Ki67阳性
观察组	120	34(28.33)	40(33.33)
对照组	130	93(71.54)	7(5.38)
χ^2 值		41.751	31.930
P 值		<0.001	<0.001

注:TIPE2为肿瘤坏死因子诱导蛋白8样蛋白2;Ki67为细胞增殖核抗原。

2.2 TIPE2表达与子宫内膜癌患者预后的关系 对120例子宫内膜癌患者随访2年,生存93例,死亡27例,生存率77.50%。对子宫内膜癌患者2年生存率进行分析,结果显示:TIPE2阴性患者2年生存率为72.1%,TIPE2阳性患者为91.2%,Ki67阳性患者2年生存率为57.5%,Ki67阳性患者为87.5%,以上两组生存率比较,经log-rank χ^2 检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。

Cox模型分析(病理类型、淋巴结分级、肌层浸润深度、组织分级、TIPE2、Ki67)显示,TIPE2阴性($HR=3.736, 95\%CI=1.016\sim13.157$)是影响患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表2、图2。

表3 子宫内膜癌组织TIPE2与组织分级的相关性分析

组织分级	TIPE2(例)	
	阴性	阳性
中高分化	22	23
低分化	64	11

注:TIPE2为肿瘤坏死因子诱导蛋白8样蛋白2。

3 讨论

子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤,近年来,我国子宫内膜癌的发病率也呈现逐年升高的趋势^[16]。手术是治疗子宫内膜癌的主要手段,但患者预后仍不乐观^[17-18]。既往研究表明,TIPE2可通过抑制细胞外信号调节蛋白激酶1/2及核转录因子NF- κ B的表达,从而发挥抑制肿瘤微炎症环境的作用^[19]。TIPE2还可抑制肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭^[20-21]。Ki67是一种广泛用

于评估肿瘤增殖情况的标志物,肿瘤细胞增殖活跃时,Ki67表达增高^[22]。

本研究中,120例子宫内膜癌患者2年生存率77.50%,与既往研究^[23]结果类似。与正常子宫内膜组织相比,TIPE2阳性率在子宫内膜癌组织中低,Ki67阳性率高,且TIPE2阴性与子宫内膜癌不良预后相关。与此同时,TIPE2阴性与组织分化相关,与既往研究^[11-12]结果一致。因此,TIPE2、Ki67表达情况对预后具有一定的评估价值,TIPE2可作为子宫内膜癌治疗的预后指标,为进一步研究TIPE2对子宫内膜癌细胞恶性生物学行为提供了一定临床依据。

本研究存在的不足之处包括:子宫内膜癌病理类型主要为内膜样腺癌,而非内膜样腺癌病例较少,尚不能反映TIPE2和Ki67水平对非内膜样腺癌患者预后的影响,需要进一步扩大样本量,增加非内膜样腺癌病例进行验证。此外,本研究未针对TIPE2对子宫内膜癌恶性生物学行为的影响及相关的分子通路进行研究,将是本课题组以后的重点研究方向,以期针对TIPE2的靶向治疗提供理论基础。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] OGANE N, YASUDA M, KATO H, et al. Cleaved caspase-3 expression is a potential prognostic factor for endometrial cancer with positive peritoneal cytology [J]. *Cytopathology*, 2018, 29(3): 254-261.
- [3] MAKKER V, MACKAY H, RAY-COQUARD I, et al. Endometrial Cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 88.
- [4] BI J C, CHENG C, ZHENG C Y, et al. TIPE2 is a checkpoint of natural killer cell maturation and antitumor immunity [EB/OL]. (2021-9-17) [2022-8-15]. <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abi6515>.
- [5] BAI K H, ZHANG Y Y, LI X P, et al. Comprehensive analysis of tumor necrosis factor- α -inducible protein 8-like 2 (TIPE2): a potential novel pan-cancer immune checkpoint [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 9(20): 5226-5234.
- [6] FARHOOD R G, AL-HUMAIRI I A A. Immunohistochemical study of Ki-67 in hyperplastic and endometrium carcinoma: a comparative study [J]. *Arch Razi Inst*, 2022, 77(1): 229-234.
- [7] 杨海霞, 路易玲, 黄骏. Ki-67、CARLo-5及Rictor蛋白在子宫内膜癌中的表达及预后价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(1): 123-127.
- [8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(8): 880-886.
- [9] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(12): 793-800.
- [10] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 279-284.
- [11] 王彦秋, 郑爱华, 段丽艳, 等. 子宫内膜癌中 FasL 和 Ki-67 的表达及临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(11): 1979-1983.
- [12] JIANG Y, ZHANG Z Q, WANG X, et al. A novel prognostic factor TIPE2 in bladder cancer [EB/OL]. (2022-3-21) [2022-8-15]. <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610282>.
- [13] CIBELE L, PATRICIS B, PATRICIA C, et al. Endometrial cancer from early to advanced-stage disease: an update for radiologists [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(11): 5325-5336.
- [14] MURATA T, WATASE C, SHIINO S, et al. Development and validation of a preoperative scoring system to distinguish between nonadvanced and advanced axillary lymph node metastasis in patients with early-stage breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(4): 302-311.
- [15] SUN W, CHOU C P, ALAN W S, et al. SAS and SPSS macros to calculate standardized Cronbach's alpha using the upper bound of the phi coefficient for dichotomous items [J]. *Behav Res Methods*, 2007, 39(1): 71-81.
- [16] YILDIRIM H T, NERGIZ D, SADULLAHOĞLU C, et al. FOXA1 is associated with high tumor grade, myometrial invasion and lymph node invasion in endometrial endometrioid carcinoma [J]. *Ginekol Pol*, 2021, 92(8): 544-549.
- [17] 吴春晓, 顾凯, 王春芳, 等. 上海市女性子宫内膜癌流行现状、回顾与比较分析 [J]. *外科理论与实践*, 2019, 24(5): 421-427.
- [18] 李佳圆, 郝宇, 吴雪瑶. 基于多组学数据的流行病学研究策略及其在子宫内膜癌研究中的应用 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020, 27(11): 1344-1347.
- [19] 马文飏. 甲状腺癌组织中 TIPE2、MCM7 蛋白表达变化及其相关性分析 [J]. *山东医药*, 2019, 59(2): 81-83.
- [20] LIU W, FAN Y, SHI Y, et al. Knockdown of TIPE2 increases the proliferation in lipopolysaccharide-stimulated gastric cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 857-857.
- [21] ETWEBI Z, GOLDSMITH J R, BOU-DARGHAM M, et al. TIPE2 promotes tumor initiation but inhibits tumor progression in murine colitis-associated colon cancer [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(5): 764-774.
- [22] 许高云, 夏步胜, 蒋业忠. 子宫内膜癌组织中血管内皮生长因子 VEGF-C、细胞增殖抗原 Ki-67 的表达及意义 [J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(4): 481-484.
- [23] 王榆平, 思美丽, 孙小霞, 等. HPIP 在子宫内膜癌中高表达及其在生存预后分析中的意义 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2022, 36(1): 44-48.

(2022-11-28 收稿)

(本文编校: 张迪, 刘菲)