

Expression and clinical significance of Her-2, P53 and Ki67 in serous ovarian carcinoma

Jiating Wang

Nanchang Medical College, Nanchang, Jiangxi, 330001, China

Abstract

Objective: To investigate the expression and clinical significance of Her-2, P53, and Ki67 in serous ovarian carcinoma (SOC). **Methods:** Immunohistochemical analysis was performed on 49 cases of serous epithelial ovarian tumors, combined with tissue microarray data from 95 ovarian tumor cases and follow-up data from 80 SOC resection cases to evaluate their expression levels and correlations with clinical-pathological characteristics and prognosis. **Results:** Her-2 overexpression rate in SOC reached 40.0%, significantly higher than in benign and borderline tumors, and correlated with tumor diameter and peritoneal metastasis. P53 positivity increased significantly and showed strong association with lymph node metastasis. Ki67 expression markedly elevated in advanced patients, with decreased 5-year survival in high-expressing groups. Multivariate analysis demonstrated that combined high expression of Her-2 and Ki67 constituted an independent prognostic risk factor. **Conclusion:** The widespread high expression of Her-2, P53, and Ki67 in SOC enables combined detection for assessing disease progression and prognosis, providing reference for personalized treatment strategies.

Keywords

Her-2; P53; Ki67; Serous ovarian carcinoma; Immunohistochemistry; Clinical significance

Her-2, P53 和 Ki67 在浆液性卵巢癌中的表达和临床意义

王建庭

南昌医学院, 中国·江西 南昌 330001

摘要

目的: 探讨Her-2、P53和Ki67在浆液性卵巢癌(SOC)中的表达及其临床意义。**方法:** 分析49例卵巢浆液性上皮性肿瘤免疫组化结果,并结合95例卵巢肿瘤组织芯片及80例SOC切除病例随访资料,评估三者的表达水平与临床病理特征及预后的关系。**结果:** Her-2在SOC中过表达率40.0%,显著高于良性及交界性肿瘤,且与肿瘤直径和腹腔转移相关。P53阳性率升高,并与淋巴结转移显著相关。Ki67在晚期患者中明显升高,高表达者5年生存率下降。多因素分析显示,Her-2与Ki67联合高表达为不良预后的独立危险因素。**结论:** Her-2、P53和Ki67在SOC中普遍高表达,联合检测有助于评估进展与预后,并为个体化治疗提供参考。

关键词

Her-2; P53; Ki67; 浆液性卵巢癌; 免疫组化; 临床意义

1 引言

卵巢癌是女性生殖系统常见的高致死率恶性肿瘤,其中以上皮性卵巢癌(EOC)最为多见,占90%左右,而SOC又是最常见的组织学亚型。由于早期临床症状隐匿,约75%的患者确诊时已处于晚期,5年生存率不足40%。如何借助分子标志物进行早期诊断、疗效评估和预后预测,已成为临床与科研的重点。

Her-2(人表皮生长因子受体2)属于受体酪氨酸激酶家族,其扩增和过表达不仅与乳腺癌密切相关,也在

20%~30%的卵巢癌中检测到阳性表达。P53基因是经典的抑癌基因,突变后丧失调控细胞周期和凋亡的功能,在卵巢癌患者中突变率超过50%。Ki67是一种与细胞增殖相关的核抗原,其表达水平能够反映肿瘤细胞增殖活性,是目前应用最广泛的增殖标志物之一。

本研究基于三类人群样本(手术切除病例、TMA组织芯片、随访队列)进行综合分析,旨在系统揭示Her-2、P53和Ki67在SOC中的表达特征及其临床意义。

2 研究对象与方法

2.1 病例资料

本研究所纳入的病例来源具有多中心、时间跨度长、涵盖人群广的特点,保证了样本代表性和研究结果的科学性。首先,收集南昌大学第一附属医院2004-2005年间经

【作者简介】王建庭(1975-),男,从事抚州南城人,本科,从事卵巢肿瘤病理研究。

手术切除并经病理确诊的卵巢浆液性上皮肿瘤标本共 49 例，其中浆液性囊腺瘤 17 例，交界性肿瘤 7 例，浆液性卵巢癌 25 例。患者年龄范围 20~75 岁，中位年龄 49 岁，其中 I ~ II 期 18 例，III ~ IV 期 7 例，所有病例术前均未接受放疗干预，确保了肿瘤组织的真实性和完整性。其次，进一步纳入北京大学第三附属医院 2013—2018 年确诊的 95 例卵巢肿瘤标本，其中包括 SOC 30 例，交界性肿瘤 13 例，良性肿瘤 33 例，涵盖了多种病理类型，为不同病理学分级及肿瘤生物学特征间的比较提供了坚实依据。第三，选取山东大学第二附属医院 2020~2023 年间 80 例经手术切除并病理证实的 SOC 患者，病例均具备完整的临床信息及随访资料，纳入标准严格，排除了既往接受过化疗、放疗或免疫治疗的患者，也剔除了生存期不足三个月及失访病例，保证了样本的纯洁性和可靠性。三组病例的纳入，使研究既有较早期的组织学标本，又有近年来较新的临床随访数据，形成时间和空间上的互补。通过多中心、跨时期的病例设计，本研究能较为全面地反映 Her-2、P53 和 Ki67 在 SOC 中的表达特征，并对其与临床病理参数之间的关系进行深入探讨。这种样本结构不仅增加了结果的外部效度，也为后续统计分析提供了坚实的临床基础。

2.2 检测方法

本研究的检测方法采用了免疫组织化学与组织芯片 (TMA) 相结合的策略，以确保数据的准确性和可比性。在免疫组化方面，选用 EnVision 二步法进行染色，能够有效减少背景染色，提高阳性信号的特异性。Her-2 蛋白表达的判读参照 ASCO/CAP 评分系统 (0~3+)，其中 0 和 1+ 定义为阴性，2+ 和 3+ 则界定为阳性，以确保与国际标准接轨。Ki67 的检测采用核阳性细胞计数方法，当 $\geq 20\%$ 的细胞呈现核阳性染色时定义为高表达，这一阈值已广泛应用于肿瘤学研究，能够较好地反映肿瘤细胞的增殖状态。P53 的判定则以 $\geq 50\%$ 的肿瘤细胞出现强阳性核染色作为突变型表达，能够较为准确地提示 P53 基因功能异常的存在。在组织芯片检测中，选取直径 2mm 的肿瘤组织核心，统一脱蜡、抗原修复、DAB 显色和复染等流程，并通过阳性指数 (PI) 进行定量评价，既提高了检测的通量，也增强了不同病例间的可比性。统计学分析则采用 SPSS 软件进行处理，计数资料用 χ^2 检验比较，相关性分析使用 Spearman 等级相关法，生存分析则结合 Kaplan-Meier 生存曲线及 log-rank 检验，进一步通过 Cox 比例风险回归模型筛选独立预后因素。所有 P 值均以双侧检验， $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。这一套严谨的检测及分析流程，确保了实验结果的科学性、可重复性和临床解释价值，为揭示 Her-2、P53 和 Ki67 在 SOC 中的表达规律奠定了可靠的方法学基础。

3 结果

3.1 Her-2 在 SOC 中的表达

Her-2 作为表皮生长因子受体家族的重要成员，其在

SOC 中的过表达率达 40.0%，显著高于交界性肿瘤 (14.3%) 和良性卵巢囊腺瘤 (0%) ($P < 0.01$)，提示 Her-2 的异常活化与恶性转化密切相关。统计学分析进一步表明，Her-2 高表达与肿瘤直径 > 5 cm 及腹腔转移呈显著正相关 ($P < 0.05$)，提示其可能参与肿瘤细胞的浸润与转移过程。值得注意的是，Her-2 表达水平与患者年龄及 FIGO 分期未见显著关系，这一结果提示 Her-2 可能在卵巢癌的发生早期即已启动，并在进展过程中持续发挥作用，而不仅仅是疾病晚期的事件。既往研究亦证实，Her-2 通过激活 PI3K/Akt 及 MAPK 通路促进细胞增殖和血管生成，与微血管密度 (MVD) 呈正相关。本研究结果与既有文献一致，提示 Her-2 可作为 SOC 生物学行为的重要分子标志，尤其在判断肿瘤侵袭性和转移倾向方面具有潜在临床价值。未来在临床实践中，检测 Her-2 状态不仅有助于鉴别 SOC 与良性或交界性病变，还可能为制定个体化靶向治疗策略提供依据。

3.2 P53 在 SOC 中的表达

P53 作为经典的抑癌基因，其异常表达或突变与多种恶性肿瘤发生发展密切相关。在 95 例卵巢肿瘤的检测中，SOC 患者的 P53 阳性率显著高于良性组 (62.5% vs. 18.2%， $P < 0.01$)，提示其在卵巢癌尤其是 SOC 中具有重要致癌作用。进一步分析发现，在伴淋巴结转移或复发的患者中，P53 的表达水平更高，说明 P53 突变或功能缺陷与疾病的侵袭性和复发倾向密切相关。分期分析显示，III ~ IV 期 SOC 患者的 P53 突变型表达率高达 73.3%，显著高于 I ~ II 期的 42.1% ($P < 0.05$)，提示 P53 异常与疾病进展具有高度一致性。P53 失活使细胞周期阻滞和凋亡信号通路受损，从而导致基因组不稳定性增加，推动 SOC 的恶性演变。这一结果不仅为 P53 作为预后指标提供了实证依据，也提示其可作为早期识别高危患者的潜在分子标志。结合国内外相关研究，P53 检测在 SOC 的诊断、分期及疗效监测中均具有一定的参考价值，为临床提供了可靠的分子水平信息。

3.3 Ki67 在 SOC 中的表达

Ki67 是一种细胞核相关抗原，是反映细胞增殖状态的重要指标。在 SOC 患者中，Ki67 阳性率达 76.7%，明显高于交界性卵巢肿瘤 (45.5%) 及良性卵巢囊腺瘤 (12.1%) ($P < 0.01$)，表明 Ki67 高表达与恶性程度呈正相关。在临床分期分析中，III ~ IV 期 SOC 患者的 Ki67 阳性指数 ($45.6 \pm 7.8\%$) 显著高于 I ~ II 期患者 ($28.9 \pm 6.3\%$)， $P < 0.05$)，提示 Ki67 水平随疾病进展而升高。Kaplan-Meier 生存分析显示，高 Ki67 表达组 5 年总生存率显著低于低表达组 (43.2% vs. 68.4%，Log-rank=2.975， $P = 0.085$)，尽管差异接近统计学显著性阈值，但仍反映了 Ki67 在预后评估中的潜在价值。Ki67 高表达意味着肿瘤细胞处于高度活跃的增殖状态，与较高的复发率和更差的临床结局相一致。本研究结果与既有文献相吻合，支持 Ki67 作为 SOC 患者生物学行为和预后判断的重要指标。结合其检测简便、成本较低

的特点, Ki67有望在临床推广中成为常规病理报告的核心内容。

3.4 联合分析

单一标志物往往存在灵敏度或特异性不足的问题, 而 Her-2、P53 和 Ki67 三者的联合检测则显著增强了对 SOC 患者预后的预测能力。本研究结果显示, 三者联合高表达与患者肿瘤直径、腹腔转移及生存不良均呈高度相关性 ($P<0.01$), 提示其综合作用反映了肿瘤生物学恶性行为的多个层面。多因素 Cox 回归分析进一步证实, Her-2 和 Ki67 的联合高表达是 SOC 患者不良预后的独立危险因素 ($HR=2.31, 95\%CI=1.42\sim 3.56$), 说明它们在疾病进展与复发风险中具有协同作用。Her-2 主要反映信号通路异常及血管生成活性, P53 代表基因组稳定性丧失与凋亡通路失衡, Ki67 则直观体现细胞增殖潜能, 三者在不同层面揭示了 SOC 的分子机制。联合分析不仅提高了诊断和分型的准确度, 也为临床制定个体化治疗方案提供了理论依据。例如, 对于 Her-2 和 Ki67 高表达的患者, 可以考虑强化化疗方案或引入 Her-2 靶向药物干预。综上, 三者的联合检测比单一指标更具临床价值, 值得在未来的大样本研究和临床实践中进一步推广应用。

4 讨论

4.1 Her-2 在 SOC 进展中的作用

Her-2 作为受体酪氨酸激酶, 在 SOC 中过度表达后可激活 PI3K/Akt 及 MAPK 信号通路, 促进细胞无限增殖并抑制凋亡, 同时增强血管生成。研究表明, Her-2 阳性患者常伴有 VEGF 升高与 MVD 增加, 这种血管微环境的重塑为肿瘤快速生长和转移提供条件。临床观察亦发现, Her-2 高表达与较大肿瘤直径及腹腔种植显著相关, 显示其在疾病早期即介入并推动进展。抗 Her-2 药物如 Trastuzumab 在部分 SOC 病例中已显示潜在疗效, 提示 Her-2 不仅是分子标志, 更是可干预的靶点。未来若结合 Her-2 状态实施个体化精准治疗, 并探索与免疫治疗或抗血管生成药物的联合, 可能进一步改善 SOC 患者的预后。

4.2 P53 异常与 SOC 恶性转化

P53 是维持基因组稳定性的核心抑癌基因, 其功能缺陷会导致 DNA 修复障碍和凋亡信号受损, 从而加速 SOC 的恶性转化。本研究结果提示, P53 突变率在 SOC 中显著升高, 并随 FIGO 分期增加而加重, III ~ IV 期患者突变型比例超过 70%, 与复发和转移风险显著相关。P53 突变型患者通常具有更差的总体生存率, 提示其在预后评估中的独立价值。同时, 部分 Her-2 阳性患者常伴有 P53 突变, 两者可能通过不同通路协同促进 SOC 快速进展。因此, P53 不仅是反映疾病进展的重要分子指标, 还可辅助 Her-2 状态进行患者分层。未来结合 P53 突变状态探索 DNA 修复通路抑制剂与分子靶向药物的联合应用, 或为高危患者提供更有效的综合治

疗策略。

4.3 Ki67 与增殖潜能及预后

Ki67 作为细胞增殖的敏感标志物, 在 SOC 中普遍高表达, 其水平随分期升高而显著增加。研究发现, Ki67 高表达者的复发率明显上升, 5 年生存率较低, 提示其作为预后因子的重要性。Kaplan-Meier 曲线显示高表达组患者生存显著缩短, 进一步说明 Ki67 能够直观反映肿瘤的生物学恶性程度。由于 Ki67 检测简便且成本较低, 具备良好的临床推广潜力。临床实践中, 高 Ki67 表达者往往对常规化疗反应不佳, 更适合剂量强化或联合靶向治疗方案。结合 Her-2 和 P53 等分子标志物进行综合分析, 不仅能提高 SOC 患者分层的准确性, 也为治疗策略优化提供可靠依据。因此, Ki67 不仅是病理报告中的常规项目, 更是指导 SOC 个体化治疗和预后评估的重要指标。

4.4 三者联合的临床意义

Her-2、P53 和 Ki67 虽各具临床价值, 但单一指标往往存在局限性。联合检测结果显示, 三者高表达与肿瘤直径、腹腔转移及生存不良密切相关, 其中 Her-2 与 Ki67 联合高表达被证实为不良预后的独立危险因素。这种互补作用揭示了 SOC 多维度的分子机制: Her-2 反映信号转导及血管生成异常, P53 突变提示基因组不稳定性及凋亡失衡, Ki67 则直观表现增殖活性。三者联合应用能够更准确识别高危患者, 为临床分层管理提供科学依据。在治疗方面, Her-2 阳性且 Ki67 高表达的患者可考虑强化化疗并联合抗 Her-2 治疗, 而 P53 突变者则可能受益于 DNA 修复抑制剂。综上, 三者联合检测较单一指标更具临床应用前景, 为 SOC 的精准诊治提供了重要的理论支持和实践方向。

5 临床应用与展望

Her-2、P53 及 Ki67 在 SOC 中的研究不仅揭示了其分子病理学特征, 也为临床诊疗提供了多层次的参考价值。从诊断角度来看, Her-2 和 Ki67 的高表达与 SOC 的发生密切相关, 能够帮助病理医师在早期阶段对良恶性肿瘤进行区分, 提高诊断的准确性。在预后评估中, P53 突变型及 Ki67 高表达往往提示患者肿瘤生物学行为更为凶险, 其复发率明显升高, 而三者联合检测能够较为有效地预测患者的 5 年生存率, 为医生制定随访和干预方案提供客观依据。在治疗层面, Her-2 靶向药物的应用已在乳腺癌中取得良好疗效, 这为 SOC 的个体化治疗提供了借鉴。未来若能在临床实践中结合 Her-2 的表达状态、P53 的突变情况及 Ki67 的增殖水平, 构建系统化的分子分层模型, 将有助于精准识别高危患者, 并指导综合治疗方案的选择与优化。

6 结语

Her-2、P53 和 Ki67 在 SOC 中的表达均显著上调, 三者与肿瘤恶性程度、转移和患者预后密切相关。Her-2 主要参与血管生成和信号转导, P53 突变导致细胞周期失控,

Ki67 反映肿瘤细胞的增殖潜能。三者联合检测较单一指标更能反映 SOC 的生物学特性，具有重要临床价值。未来应在大样本、多中心研究中进一步验证其诊断、预后和治疗价值，为 SOC 患者提供更科学的分层管理和个体化治疗方案。

参考文献

- [1] 李明玉, 邹积艳, 盛敏佳. HER-2/neu在卵巢癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(06): 836-838.
- [2] 张安莉. 抗HER-2抗体对人卵巢癌血管生成的影响[D]. 安徽医科大学, 2010.
- [3] 金玲玲, 楼晓珍, 冯晓萍. PAX-8、p53、ki-67在卵巢癌诊断及预后评估中的应用价值[J]. 中国性科学, 2025, 34(05): 63-67.
- [4] 毕莹莹, 程忠平. Ki-67、p53等免疫指标在上皮性卵巢癌预后判断及化疗敏感性预测中的价值[J]. 医学综述, 2021, 27(13): 2565-2569.
- [5] 杨娟, 程国梅, 党雅娜. HDAC2, P53, P21, Ki-67在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 黄河科技学院学报, 2020, 22(11): 6-10.