

子宫内膜癌分子分型研究进展

邓茜, 俞文英

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.002

【中图分类号】 R365;R737.33 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)05-0565-05

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是常见的女性生殖道恶性肿瘤,其风险增加与年龄增加、种族差异、高体质量指数(BMI)、内源性或外源性雌激素暴露、初潮期早、绝经晚、产次降低、代谢综合征、家族史和遗传易感性等有关^[1]。随着全球人口老龄化趋势的加重及肥胖人群的日益增多,EC的发病率逐年增高,严重威胁女性健康^[2-3]。

2013 年,美国癌症基因组图谱(TCGA)对 EC 样本进行了基因组学、转录组学和蛋白组学等多组学研究和高通量检测,从人类全基因组中找到 3 个最重要的与 EC 预后及治疗相关的基因—碱基错配修复基因(mismatch repair, MMR)、DNA 聚合酶 ϵ (DNA polymerase epsilon, POLE)基因和 TP53 基因,并提出 EC 的 4 个分子分型:POLE 超突变型、微卫星不稳定(MSI)高突变型、低拷贝数(CNL)型和高拷贝数(CNH)型,EC 正式进入分子分型时代^[4]。

此后的十几年时间,EC 分子分型的相关研究成为妇科肿瘤的热点研究之一,作为组织学分型的重要补充,对比 1983 年提出的 EC“一元两型—Bokhman 分型”而言,EC 的分子分型在以下几方面具有明显优势^[5]:(1)其是肿瘤分期及预后预测的有用证据,(2)是指导 EC 个体化精准治疗的重要依据,(3)是初步筛查 Lynch 综合征的手段。近年来,EC 的分子分型已经常规应用于日常临床诊疗实践工作。2020 年,EC 分子分型被纳入美国国立综合癌症网

络(NCCN)指南。同年,EC 分子分型被列入第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类,分为 POLEmut、MMRd、NSMP 和 p53abn 4 个分子类型。2021 年,基于 EC 分子分型的风险评估规则被写进了欧洲妇科肿瘤协会(ESGO)指南中。2023 年,国际妇产科联盟(FIGO)提出对某些特定分子分型的 I/II 期 EC 的分期进行适当调整^[6],后文会进一步说明。由此可见,EC 的分子分型越来越贴合临床诊疗工作。为此,笔者将对 EC 分子分型及相关研究进展进行论述。

1 POLE 超突变/POLEmut 型 EC

POLE 基因具有 DNA 链延长和延长中校正复制错误这两种催化活性,主要通过 POLE 的 3'~5' 核酸外切酶区域,对复制错误单链 DNA 进行识别和剪切。当 POLE 的核酸外切酶区域发生突变时,DNA 复制过程中发生的碱基突变率将升高 10~100 倍,这一亚型的 EC 具有极高的基因突变频率,因此也叫 POLE 超突变型^[7]。目前公认的 POLE 致病性突变位点中 P286R 和 V411L 最常见,其次是 S297F、A456P 和 S459F^[8]。即使存在危险的临床病理因素^[9-12],POLE 超突变 EC 患者的预后依然很乐观,这可能与体细胞肿瘤突变负荷(tumour mutation burden, TMB)增加产生新抗原的免疫原性,诱导间质淋巴细胞浸润而导致抗肿瘤免疫反应增强相关^[13]。在 2023 版 FIGO 分期中,在 EC 分子分型检测前,术后临床病理分期为 FIGO I 期和 II 期的 EC,如果分子分型提示为 POLE 基因发生致病性突变,那么,肿瘤分期将统一调整为 IA 期,并添加下标(“m”表示分子分型),写作 IA_m-POLEmut^[6]。此外,有研究表明 POLE 超突变型 EC 也是免疫检查点抑制剂(ICIs)的获益人群^[14]。在 TCGA 数据^[4]中 17 例 POLEmut 型 EC 里有 35% 重叠 TP53 基因突变,18%重叠 MMR 基因突变,但

基金项目: 宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目(2023010211);宁波市病理精准诊断与人工智能辅助诊断转化研究重点实验室;宁波市卫生健康青年技术骨干人才培养专项

作者单位: 315021 宁波,宁波市临床病理诊断中心

通信作者: 俞文英,主任医师。宁波市医学会病理学分会主任委员、浙江省医学会病理学分会常务委员、中华医学会病理学分会女性生殖学组委员、中国妇幼保健协会病理专业委员会常务委员、浙江省医学会病理学分会妇科学组副组长。Email:yuwenying.wwy@126.com

这些突变均是继发于 POLE 基因突变的“乘客突变”，不影响其 POLEmut 分子分型的诊断。

2 MSI 高突变型/MMRd 型 EC

MSI 又称短串联重复序列，是遍布人类基因编码和非编码区域基因中一段核苷酸重复序列。MMR 基因可识别和修复在 DNA 复制和重组过程中可能出现碱基的错误插入、缺失和部分类型的 DNA 损伤，故 MMR 对于维持 DNA 高保真复制具有重要意义^[15]。当 MMR 系统缺陷时，常常导致 MSI，导致 DNA 的损伤修复难以准确进行，即基因突变无法修复，导致肿瘤发生。因此，MSI 高突变型 EC 又称为 MMRd 型 EC。MMR 蛋白是由 MMR 基因编码的蛋白，主要包括 MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 这 4 种蛋白，它们的表达情况反映了体内 MMR 基因的状态。有研究证实 MMR 基因检测的结果与免疫组化检测 MMR 蛋白的结果高度一致，免疫组化检测经济又快速。因此，临床日常诊断工作常采用免疫组化检测 MMR 蛋白的表达来确定是否为 MMRd 型 EC。有研究表明，MMRd 型 EC 组织学类型常为高级别 EC，常见到淋巴血管间隙侵犯（lympho-vascular space involvement, LVSI），伴随明显的淋巴细胞浸润，预后中等^[16-17]。与 POLEmut 型 EC 相似，由于 MSI 型 EC 具有高 TMB，可能对免疫治疗特别是 ICIs 反应良好^[18-19]。在 MMRd 患者晚期或复发性 EC 背景下，最近两项 III 期试验表明，在卡铂和紫杉醇中加入 ICIs（分别为帕博利珠单抗和多塔利单抗），具有前所未有的无进展生存优势，但不同患者之间也存在对治疗反应的异质性^[20-22]。

林奇综合征（Lynch syndrome, LS）^[23]也称为遗传性非多发性结直肠癌综合征（HNPCC），是一种由 MMR 基因（MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6）或上皮细胞黏附分子（EPCAM，其突变导致 MSH2 的表观遗传沉默）胚系突变引起的常染色体显性遗传病。LS 相关 EC（LS-EC）属于 MMRd 型 EC，约占 EC 的 5%，是 LS 最常见的肠外前哨肿瘤，通常发生在结直肠癌之前。在 EC 中常规利用免疫组化检测 MMR 蛋白，可以用于筛查 LS，对于 LS 疾病管理具有重要意义^[24]。

最近，有研究报道一种 MMR 蛋白的特殊表达模式—亚克隆表达^[25]，表现为同一个 EC 病例中一个

或多个 MMR 蛋白同时存在阴性和阳性区混合存在的情况。研究者通过显微切割分区检测对应肿瘤区域的分子改变，发现导致 MMR 蛋白亚克隆表达的原因可以有多种，如 POLE 突变、MLH1 启动子甲基化、MMR 体系或胚系突变等。因此，出现 MMR 亚克隆表达的 EC 可以是不同的分子亚型，需进一步分子分型检测，明确所属分子分型。

3 CNH/p53abn 型 EC

在排除 POLEmut 型和 MMRd 型后，依据体细胞的拷贝数变异情况，EC 被进一步分为 CNH 和 CNL 两种分子亚型^[4]。CNH 型 EC 的分子遗传学特征是 TP53 基因的高频突变，临床上通常为老年和低 BMI 患者，常发生在 FIGO III~IV 期阶段^[26]。在组织学上，CNH 型 EC 主要是浆液性 EC，其次是癌肉瘤、透明细胞癌和 FIGO 3 级子宫内膜腺样癌（endometrioid adenocarcinoma G3, EEC G3）。此外，还包含少量的低级别（FIGO 1 级和 FIGO 2 级）EEC^[27-28]。无论组织学类型如何，与其他分子亚型相比，TP53 突变患者的预后通常更差—5 年生存率低于 50%^[4, 26-27]。经分子分型检测后，2023 版 FIGO 分期将临床病理分期为 I 和 II 期的 p53abn 型 EC 全部统一调整为 II C_m-p53abn 期^[6]。

在采用 NGS 技术检测 TP53 基因突变时，检测范围应当覆盖其所有外显子区域及其相邻的剪切位点。有研究表明不同的 TP53 基因突变形式对应不同的 p53 蛋白表达模式^[29]。通常，TP53 基因出现错义突变时，p53 蛋白表现为大于 80% 肿瘤细胞核弥漫强阳性，即突变型表达；TP53 基因出现无义突变时，p53 蛋白表现为肿瘤细胞完全不着色模式（此时肿瘤细胞核及细胞浆均完全不着色）或胞浆着色模式（此时肿瘤细胞浆明显着色且胞核出现比强阳性弱的着色）；TP53 基因出现亚克隆突变时，p53 蛋白表现为肿瘤细胞核局部一致的强着色或完全不着色。

有研究发现，免疫组化检测 p53 蛋白表达可以替代基因测序检测 TP53 基因突变，并且经济、快捷及重复性好^[30]。因此，第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类推荐的 EC 分子分型流程中，在临床实践中可采用免疫组化检测 p53 蛋白表达模式来间接检测 TP53 基因的突变状态。

4 CNL/无特异分子(NSMP)型

目前为止,NSMP型EC尚未找到明确的对肿瘤治疗及预后有特异关系的分子学改变,这部分病例占有EC的30.2%~47.4%,占EEC的38.5%~63.5%^[4,31]。在WHO推荐的EC分子分型体系中,凡是未检出POLE基因突变、MMR缺陷或p53abn的患者,都被归入NSMP型。而同为NSMP型EC,不同的组织学类型预后明显不一样,如NSMP型中肾样癌、胃肠型黏液腺癌和SMARCA4基因表达缺失的去分化或未分化癌及癌肉瘤的预后明显差于NSMP型FIGO 1级和2级的EEC。因此,占比较大的NSMP型EC,其分子特征和预后均有异质性,仍然有进一步风险再分层的空间。

关于NSMP型EC的风险再分层研究,目前也是EC分子分型相关研究的一大热点。Momeni-Boroujeni等^[32]对NSMP型EC做了风险再分层分析,其中PTEN和PIK3R1基因突变为特征的EC预后最好;PTEN和PIK3CA基因突变的EC预后中等;而预后最差的是伴KRAS基因突变和1号染色体长臂获得的EC。Asami等^[33]研究发现,在NSMP型EC中,同时具有KRAS突变型和ARID1A野生型EC的5年无疾病进展生存率显著低于其他分子分型的患者。Ledinek等^[34]指出,伴有CTNNB1突变的NSMP型EC,多为较年轻的早期低级别EEC,但疾病无进展生存率较低,预后较差,这部分患者值得临床工作中关注,避免延误治疗。

Jamieson等^[35]对1100例NSMP型EC患者的临床病理特点进行单因素分析后发现,临床分期、病理分级、LVSI、雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)的表达、L1CAM过度表达及PIK3CA基因突变均与疾病特异性死亡率相关。Vermij等^[36]的研究也证实,ER阳性($\geq 10\%$ 阳性)的NSMP型EC患者的预后好于ER阴性($< 10\%$ 阳性)的NSMP型EC。

综上,目前尚没有一个完美的可重复性高的NSMP型EC的风险再分层方案,需要更进一步的研究探索这个未知领域。不过笔者认为基于临床病理特点及相关分子事件的风险再分层是一个可行的发展方向。

5 多重分子分型的EC

3%~5%的EC为多重分子分型EC,即POLE基因突变、MMR缺陷和TP53突变中重叠出现2个或3个分子类型的改变。Alicia等^[37]对3518例EC进行分子分型,发现约3.0%的EC同时出现2个或3个分子类型的改变,其中最多见的是MMRd+p53abn这一表型,约占1.8%;其次是POLEmut+p53abn和POLEmut+MMRd,约占0.9%;而POLEmut+MMRd+p53abn是最少见的,仅约占0.3%。POLEmut+p53abn和MMRd+p53abn表型的EC常表现为p53蛋白亚克隆表达,形态学特征分别与POLEmut型EC及MMRd型EC相似,其预后均明显比单独p53abn的EC更好,该类EC的TP53基因突变是分别继发于POLEmut及MMRd基因的突变,应当分别归类为POLEmut型EC和MMRd型EC。

而对于POLEmut+MMRd±p53abn的多重分子表型EC,情况就比较复杂,部分患者的MMR缺陷是继发于POLE基因的驱动性突变事件,此时应归入POLEmut型。但另一部分患者则是由MMR基因突变继发了POLE基因突变,应归入MMRd型。如何进一步鉴别是哪一种情况需要结合多种因素综合评判。对于多重分子表型的EC,正确判读需要联合应用多种检测方法、参考家族史和个人史、组织形态学、TMB、POLE和MMR基因的突变丰度、是否具有MLH1基因启动子甲基化以及MMR蛋白和p53蛋白的免疫组化表达模式等进行综合判断。需要强调的是,虽然p53蛋白突变型表达与TP53基因突变吻合率很高,但在临床实践中,仅凭p53蛋白异常表达时,不能轻易诊断为p53abn型EC,须加做分子检测综合分析得出正确的分子类型,以免导致错误的分子类型及不当的FIGO分期,进而导致过度治疗。

最后,EC的分子分型已经成为其日常诊疗内容,目前国内比较能普及应用于临床实践的是2020年第5版WHO推行的基于POLE基因一代测序和免疫组化检测MMR和p53蛋白的简化EC分子分型方案。临床医师和病理医师应充分认识这种检测流程的优缺点,充分理解其判读规则及其临床病理意义,才能保证其在临床诊疗实践中的正确使用和解读,必要时可以进行多学科联合诊疗(MDT)讨论。

进一步明确分子分型,以指导疾病治疗和管理。2023版FIGO分期推荐所有的EC患者进行分子分型,某些特定的分子分型会对FIGO I/II期EC进行分期调整。现有的分子分型体系并非对所有病理组织学型的EC都有很好的分层作用,某些分子亚型(如MMRd型和NSMP型)存在治疗反应和临床预后的明显异质性,有待进一步研究,并进行风险再分层。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] COLOMBO N, CREUTZBERG C, AMANT F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 117(3): 559-581.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] MORICE P, LEARY A, CREUTZBERG C, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094-1108.
- [4] Cancer Genome Atlas Research Network, KANDOTH C, SCHULTZ N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 67-73.
- [5] CORR B, COSGROVE C, SPINOSA D, et al. Endometrial cancer: molecular classification and future treatments[J]. *BMJ Med*, 2022, 1(1): e000152.
- [6] BEREK J S, MATIAS-GUIU X, CREUTZBERG C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 162(2): 383-394.
- [7] BUDCZIES J, SEIDEL A, CHRISTOPOULOS P, et al. Integrated analysis of the immunological and genetic status in and across cancer types: Impact of mutational signatures beyond tumor mutational burden[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(12): e1526613.
- [8] MERTZ T M, BARANOVSKIY A G, WANG J, et al. Nucleotide selectivity defect and mutator phenotype conferred by a colon cancer-associated DNA polymerase δ mutation in human cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(31): 4427-4433.
- [9] STELLOOE, NOUTRA A, OSSE E M, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4215-4224.
- [10] CHANG K, CREIGHTON C J, DAVIS C, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1113-1120.
- [11] LEÓN-CASTILLO A, DE BOER S M, POWELL M E, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: Impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29): 3388-3397.
- [12] LI Y, BIAN Y, WANG K, et al. POLE mutations improve the prognosis of endometrial cancer via regulating cellular metabolism through AMF/AMFR signal transduction[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 202.
- [13] VAN GOOL I C, EGGINK F A, FREEMAN-MILLS L, et al. POLE proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14): 3347-3355.
- [14] MA X, RIAZ N, SAMSTEIN R M, et al. Functional landscapes of POLE and POLD1 mutations in checkpoint blockade-dependent antitumor immunity[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(7): 996-1012.
- [15] IYER R R, PLUCIENNIK A, BURDETT V, et al. DNA mismatch repair: Functions and mechanisms[J]. *Chem Rev*, 2006, 106(2): 302-323.
- [16] YANG Y, WU S F, BAO W. Molecular subtypes of endometrial cancer: Implications for adjuvant treatment strategies[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2024, 164(2): 436-459.
- [17] BONNEVILLE R, KROOK M A, KAUTTO E A, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types[J]. *JCO Precis Oncol*, 2017, 2017: PO.17.00073.
- [18] VAN GOOL I C, EGGINK F A, FREEMAN-MILLS L, et al. POLE proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14): 3347-3355.
- [19] HOWITT B E, SHUKLA S A, SHOLL L M, et al. Association of polymerase ϵ -mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9): 1319-1323.
- [20] BEREK J S, MATIAS-GUIU X, CREUTZBERG C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023[J]. *J Gynecol Oncol*, 2023, 34(5): e85.
- [21] MIRZA M R, CHASE D M, SLOMOVITZ B M, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(23): 2145-2158.
- [22] ESKANDER R N, SILL M W, BEFFA L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(23): 2159-2170.
- [23] MENAHEM B, ALVES A, REGIMBEAU J M, et al. Lynch syndrome: Current management in 2019[J]. *J Visc Surg*, 2019, 156(6): 507-514.
- [24] BOUNOUS V E, ROBBA E, PEROTTO S, et al. Gynecological cancers in lynch syndrome: A comparison of the histological features with sporadic cases of the general population[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13): 3689.
- [25] MENDOZA R P, WANG P, SCHULTE J J, et al. Endometrial carcinomas with subclonal loss of mismatch repair proteins: A clinicopathologic and genomic study[J]. *Am J Surg Pathol*, 2023, 47(5): 589-598.
- [26] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer[J]. *Cancer*, 2017, 123(5): 802-813.
- [27] LEÓN-CASTILLO A, DE BOER S M, POWELL M E, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: Impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29): 3388-3397.
- [28] BRETT M A, ATENAFU E G, SINGH N, et al. Equivalent survival of p53 mutated endometrial endometrioid carcinoma grade 3 and endometrial serous carcinoma[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2021, 40(2):

- 116-123.
- [29] VERMIJ L, LEÓN-CASTILLO A, SINGH N, et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(10):1475-1483.
- [30] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2): 299-310.
- [31] THOMPSON E F, HUVILA J, JAMIESON A, et al. Variability in endometrial carcinoma pathology practice: Opportunities for improvement with molecular classification[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(12): 1974-1982.
- [32] MOMENI-BOROUJENI A, NGUYEN B, VANDERBILT C M, et al. Genomic landscape of endometrial carcinomas of no specific molecular profile[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(9): 1269-1278.
- [33] ASAMI Y, KOBAYASHI KATO M, HIRANUMA K, et al. Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(8): 1582-1591.
- [34] LEDINEK Ž, SOBOČAN M, KNEZ J. The role of CTNNB1 in endometrial cancer[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 1442441.
- [35] JAMIESON A, HUVILA J, CHIU D, et al. Grade and estrogen receptor expression identify a subset of no specific molecular profile endometrial carcinomas at a very low risk of disease-specific death[J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(4):100085.
- [36] VERMIJ L, JOBSEN J J, LEÓN-CASTILLO A, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(7): 1360-1368.
- [37] LEÓN-CASTILLO A, GILVAZQUEZ E, NOUT R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas[J]. *J Pathol*, 2020, 250(3): 312-322.

收稿日期:2024-04-25

(本文编辑:陈志翔)