

POLE 突变、p53 突变及 MSI-H 在 EAC 和 ESC 患者中的分布

施林领* 付丽 符梦宇 蔡红红 马晶晶 丁红梅*

苏州大学附属第一医院 江苏苏州 215006

摘要：2023年3月至2024年3月从苏州大学第一附属医院入组共184例子宫内膜癌患者。子宫内膜样腺癌患者165例，子宫内膜浆液性癌患者19例。患者进行POLE突变、微卫星不稳定性及p53异常突变分析等。分析发现4位患者有POLE突变(c.857C>G(p.P286R))，占比2.17%(4/184)，其中3例EAC患者，1例ESC患者；26例患者为MSI-H型，占比14.13%(26/184)，为EAC患者；8例患者有p53突变，比例为4.35%(8/184)，其中6例EAC患者，2例ESC患者，总体基因异常患者达到20.65%。患者基因突变信息对后续精准治疗提供了更多的临床参考。

关键词：子宫内膜癌；POLE突变；p53突变；MSI-H

介绍

子宫内膜癌(Endometrial carcinoma, EC)是仅次于乳腺癌和卵巢癌的女性易患癌种。EC主要由子宫内膜样腺癌(Endometrioid adenocarcinoma, EAC)组成，另一大分类为子宫内膜浆液性癌(Endometrial Serous Carcinoma, ESC)^[1]。目前，经阴道超声扫描(Transvaginal Ultrasound Scan, TVUS)和子宫内膜活检相结合是诊断EC的常用方法，妇科肿瘤疾病的敏感性在0.5-0.8之间^[2]。随着技术进步，基因组学和转录组学等在内的许多研究人员都致力于研究更多的方法帮助EC的诊疗^[3-5]。

POLE(Polymerase-ε)突变的EC与POLE野生型相比，肿瘤浸润淋巴细胞数量增加[6, 7]。突变型p53(p53-r248q)作为癌基因通过上调REGγ会促进子宫内膜癌进展^[8]。微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)最常见于子宫内膜癌，MSI使hMSH6(C8)发生突变增加基因不稳定性，并导致其他癌症相关基因的突变积累^[9]。所以，多

基因检测在EC诊疗过程中有很大的临床参考价值。

本研究中，我们对EAC和ESC患者共计184例进行POLE突变、p53突变和MSI等检测分析，调查临床病例的突变情况，希望能够为EC临床诊疗提供更多的帮助。

1. 方法与材料

1.1 患者与伦理

本研究于2023年3月至2024年3月从苏州大学第一附属医院入组共184例患者。其中，EAC患者165例，ESC患者19例。所有入组患者均为女性，年龄30-84岁，平均年龄56.51岁。参与研究前均签署知情同意书，并获得样本采集和分析许可。本研究经苏州大学第一附属医院伦理委员会批准。EC的诊断标准依据2014年世卫组织女性生殖道肿瘤分类和2015年国际妇产科学联合会(FIGO)标准。样品采集时没有经过任何抗癌药物治疗。入组受试者具体临床资料见表1。

表1 患者信息

| | 结果 | EAC患者(N=165) | ESC患者(N=19) | 总EC患者(N=184) |
|------------------|----|---------------|---------------|---------------|
| 年龄(岁)(Mean ± SD) | | 55.96 ± 9.289 | 61.26 ± 9.689 | 56.51 ± 9.443 |
| 高血压 | 是 | 83 (50.30%) | 6 (31.58%) | 89 (48.37%) |
| | 否 | 82 (49.70%) | 13 (68.42%) | 95 (51.63%) |
| 糖尿病 | 是 | 32 (19.39%) | 3 (15.79%) | 35 (19.03%) |
| | 否 | 133 (80.61%) | 16 (84.21%) | 149 (80.98%) |
| 脂肪肝 | 是 | 57 (34.55%) | 6 (31.58%) | 63 (34.24%) |
| | 否 | 108 (65.45%) | 13 (68.42%) | 121 (65.76%) |
| 低密度脂蛋白 | 高 | 56 (33.94%) | 9 (47.37%) | 65 (35.33%) |
| | 正常 | 109 (66.06%) | 10 (52.63%) | 119 (64.67%) |

| | | | | |
|-----------|-------|--------------|--------------|--------------|
| 高密度脂蛋白 | 低 | 47 (28.48%) | 4 (21.05%) | 51 (27.72%) |
| | 正常 | 118 (71.52%) | 15 (78.95%) | 133 (72.28%) |
| 甘油三脂 | 高 | 57 (34.55%) | 7 (50.30%) | 64 (34.78%) |
| | 正常 | 108 (65.45%) | 12 (63.16%) | 120 (65.22%) |
| 总胆固醇 | 高 | 60 (36.36%) | 9 (47.37%) | 69 (37.50%) |
| | 正常 | 105 (63.64%) | 10 (52.63%) | 115 (62.50%) |
| 葡萄糖 | 高 | 38 (23.03%) | 6 (31.58%) | 44 (23.91%) |
| | 正常 | 127 (76.97%) | 13 (68.42%) | 140 (76.09%) |
| HE4 | 高 | 48 (29.09%) | 12 (63.16%) | 60 (32.61%) |
| | 正常 | 117 (70.91%) | 7 (50.30%) | 124 (67.39%) |
| CEA | 高 | 9 (5.45%) | 0 (0.00%) | 9 (4.89%) |
| | 正常 | 156 (94.55%) | 19 (100.00%) | 175 (95.11%) |
| CA125 | 高 | 40 (24.24%) | 7 (50.30%) | 47 (25.54%) |
| | 正常 | 125 (75.76%) | 12 (63.16%) | 137 (74.46%) |
| CA199 | 高 | 33 (20%) | 3 (15.79%) | 36 (19.57%) |
| | 正常 | 132 (80%) | 16 (84.21%) | 148 (80.43%) |
| 孕次 (次) | 0 | 14 (8.48%) | 0 (0.00%) | 14 (7.61%) |
| | 1 | 28 (16.97%) | 2 (10.53%) | 30 (16.30%) |
| | 2 | 48 (29.09%) | 9 (47.37%) | 57 (30.98%) |
| | 3 | 41 (24.85%) | 4 (21.05%) | 45 (24.46%) |
| | ≥ 4 | 34 (20.61%) | 4 (21.05%) | 38 (20.65%) |
| 肿瘤分期 | I | 132 (80%) | 8 (42.11%) | 140 (76.09%) |
| | II | 15 (9.09%) | 2 (10.53%) | 17 (9.24%) |
| | III | 16 (9.70%) | 6 (31.58%) | 22 (11.96%) |
| | IV | 2 (1.21%) | 3 (15.79%) | 5 (2.72%) |
| 浸润深度 | <1/2 | 126 (76.36%) | 11 (57.89%) | 137 (74.46%) |
| | ≥ 1/2 | 39 (23.64%) | 8 (42.11%) | 47 (25.54%) |
| 肿瘤体积 (cm) | <2 | 57 (34.55%) | 4 (21.05%) | 61 (33.15%) |
| | ≥ 2 | 108 (65.45%) | 15 (78.95%) | 123 (66.85%) |

1.2 多基因检测

POLE 突变、p53 突变和 MSI 等检测分析为普瑞基准肿瘤精准治疗基因检测套餐产品昂可星® OncoBuster® 检测所得数据结果。

1.3 分子分型评判标准

分子分型命名和分子分型判读顺序参照《子宫内膜癌分子检测中国专家共识 (2021 年版)》。

1.4 统计分析

使用 GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, California) 分析所有数据。P<0.05 认为显著, P<0.01 被认为极显著。

2. 结果

2.1 EAC 和 ESC 患者 POLE 突变、p53 突变和 MSI-H 多指标分析

184 例 EC 患者样本收集于苏州大学第一附属医院, 通过基因检测分析。发现有部分患者有 POLE 突变、p53 突变和 MSI-H 的情况。

具体地, 共 4 位患者有 POLE 突变 (c.857C>G (p.P286R)), 总占比 2.17% (4/184), 其中 3 例 EAC 患者, 1 例 ESC 患者。共 26 例患者为 MSI-H 型, 总占比 14.13% (26/184), 且均为 EAC 患者。共 8 例患者有 p53 突变情况, 总比例为 4.35% (8/184), 其中 6 例 EAC 患者, 2 例 ESC 患者。本次分析显示 MSI-H 主要在 EAC 患者中发生。(表 2, 图 1)。p53 突变型患者也显示出明显的免疫组化异常 (图 2)。

表 2 EC 患者异常基因分析统计

| 基因检测 | 阳性率 | 突变类型 | EC 类型 | 肿瘤分期 | | | | |
|---------|---------------|--------------------|-------|-----------------|-------|-----|-----|----|
| | | | | 分期 | 数量 | | | |
| POLE 突变 | 2.17% (4/184) | c.857C>G (p.P286R) | EAC | I | 3 | | | |
| | | | | II | 0 | | | |
| | | | | III | 0 | | | |
| | | | | IV | 0 | | | |
| | | | ESC | I | 1 | | | |
| | | | | II | 0 | | | |
| | | | | III | 0 | | | |
| | | | | IV | 0 | | | |
| | | | MSI-H | 14.13% (26/184) | MSI-H | EAC | I | 19 |
| | | | | | | | II | 3 |
| | | | | | | | III | 3 |
| | | | | | | | IV | 1 |
| ESC | I | 0 | | | | | | |
| | II | 0 | | | | | | |
| | III | 0 | | | | | | |
| | IV | 0 | | | | | | |
| p53 突变 | 4.35% (8/184) | p53abn | | | | EAC | I | 6 |
| | | | | | | | II | 0 |
| | | | | | | | III | 0 |
| | | | | | | | IV | 0 |
| | | | ESC | I | 0 | | | |
| | | | | II | 0 | | | |
| | | | | III | 2 | | | |
| | | | | IV | 0 | | | |

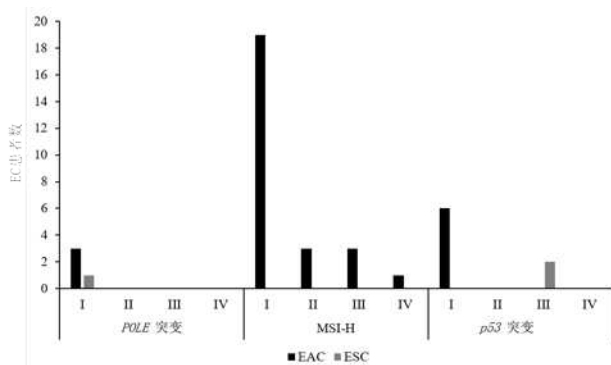


图 1 不同肿瘤分期的 EAC 和 ESC 患者 POLE 突变、MSI-H 和 p53 突变分析。EAC：子宫内膜样腺癌；ESC：子宫内膜浆液性癌

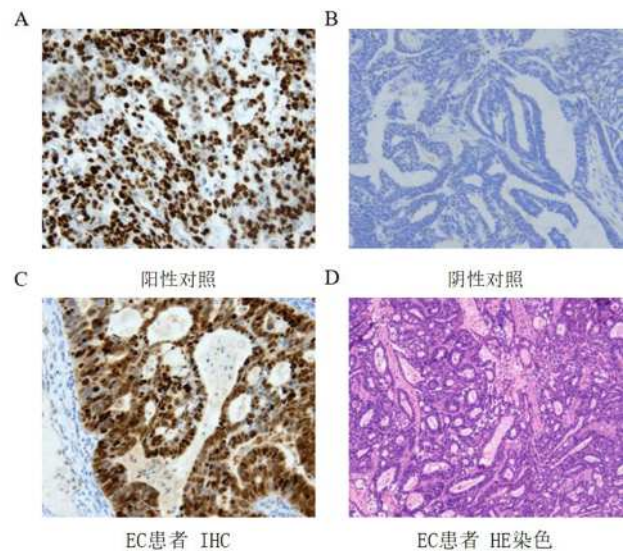


图 2 p53 免疫组化检测。A 阳性对照；B 阴性对照；C EAC 患者 IHC 染色；D EAC 患者 HE 染色。

3. 讨论

分析中我们发现 184 例 EC 患者中, 165 例为 EAC 患者, 占 89.67%。184 例 EC 患者中发现有 POLE 突变和 p53 突变, 而 MSI-H 只在 EAC 患者中发现, 且多是 I 期患者 (19 例)。ESC 患者中未发现 MSI-H 情况。

本次研究中发现 8 例 p53 突变患者, 其中 EAC 患者 6 例, ESC 患者 2 例 (图 1)。在本次分析中发现一例 EAC 并发盆腔淋巴癌且转移的患者, 基因分析显示其为 MSI-H 型和 p53 突变型患者。后续研究还需完善患者治疗随访, 为患者治疗提供更多的临床参考。

参考文献:

[1]Berek, J.S., et al., FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023. 162(2): p. 383–394.

[2]Tian, Y. and H. Luo, Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for local staging of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medical Ultrasonography*, 2022. 24(3): p. 348–355.

[3]Kasius, J.C., et al., Risk Stratification of Endometrial Cancer Patients: FIGO Stage, Biomarkers and Molecular Classification. *Cancers (Basel)*, 2021. 13(22).

[4]杨曦, 廖秦平, 子宫内膜癌筛查的现状与研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021. 37(12): p. 1269–1272.

[5]闫广伟, 张佩, 谢祎飞, 等, 子宫内膜癌 TCGA 分子分型与患者 FIGO 分级和分期关系的 meta 分析 [J]. *现代医药卫生*, 2024. 40(1): p. 100–106.

[6]Raffone, A., et al., Tumor-infiltrating lymphocytes and POLE mutation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2021. 161(2): p. 621–628.

[7]蔡宇梦, 周杨, 汪昊, 等, 具有 POLE 致病性突变子 宫内膜癌的临床病理及分子特征分析 [J]. *诊断病理学杂志*, 2024. 31(4): p. 282–286,322.

[8]Wang, H., et al., Mutant p53 (p53-R248Q) functions as an oncogene in promoting endometrial cancer by up-regulating REGgamma. *Cancer Lett*, 2015. 360(2): p. 269–79.

[9]Kawaguchi, M., et al., Analysis of candidate target genes for mononucleotide repeat mutation in microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer. *Int J Oncol*, 2009. 35(5): p. 977–82.

作者简介:

施林领 (1991—), 女, 汉族, 江苏, 硕士, 苏州大学附属第一医院, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤及复发性流产。

通讯作者: 丁红梅 (1980—), 女, 汉, 江苏, 主任医师, 硕士研究生导师; 医学博士; 妇科肿瘤。

付丽 (2001—), 女, 汉, 江苏, 硕士在读, 妇科肿瘤。

符梦宇 (2001—), 女, 汉, 江苏, 硕士在读, 妇科肿瘤。

蔡红红 (1991—), 女; 汉, 江苏, 硕士, 妇科肿瘤。

马晶晶 (1987—), 女, 汉, 新疆, 硕士, 妇科肿瘤。

基金项目:

苏州市科技计划项目 (编号: SKY2021035)。