

p53突变的子宫内膜样癌3级和子宫内膜浆液性癌具有等效的生存率

Mary Anne Brett, M.D., Eshetu G. Atenafu, Ph.D., Nilanchali Singh, M.D., Prafull Ghatage, M.D.,
Blaise A. Clarke, M.D., Gregg S. Nelson, M.D., Ph.D., Marcus Q. Bernardini, M.D.,
and Martin Köbel, M.D.

摘要： TP53 状态是子宫内膜癌与预后相关的最重要的生物标志物。我们的问题是 p53 突变的子宫内膜样癌 3 级 (EEC3) 和子宫内膜浆液性癌 (ESC) 相比，后者普遍含有 TP53 突变，两者是否有不同的预后结果。对来自加拿大 2 个主要癌症中心的共 326 例 EEC3 和 ESC 进行 p53 免疫组化替代评估 TP53 突变状态。与野生型表达模式相区别，突变型 p53 的表达模式包括过表达、完全缺失或细胞质表达。进行了与临床病理参数、其他关键生物标志物和生存分析的统计学关联。126 个 ESC 和 47/200 (23.5%) EEC3 均出现 p53 突变型免疫组化表达。再根据年龄、分期、有无淋巴血管侵犯及两个癌症中心等进行的多元分析，ESC 和 p53 突变的 EEC3 与 p53 野生型 EEC3 相比，预后较差 (风险比=2.37, 95% 可信区间=1.48-3.80, $P=0.003$, 风险比=2.19, 95% 可信区间=1.16-4.12, $P=0.016$)。在多元分析中，ESC 与 p53 突变的 EEC3 之间的生存率无显著差异。此外，在单变量生存分析中，当剔除错配修复 (MMR) -缺陷型病例时，p53 突变的 EEC3 和 ESC 几乎完全重叠，这表明 EEC3 伴有 MMR-缺陷和 TP53 突变的生存情况更多地取决于 MMR 状态。p53 突变的 MMR-完整型 EEC3 (EEC3 p53mut MMRp) 与 ESC 在 PTEN 和 p16 表达存在显著差异。p53 突变的 MMR-完整型 EEC3 (EEC3 p53mut MMRp) 与 ESC 的生存率有重叠，显著不同于 p53 野生型 EEC3，这也证明了目前相似的非靶向标准治疗是合理的。尽管如此，由于生物学行为的差异，两者应该维持单独分类，这对于未来的靶向治疗很重要。

关键词： 高级别子宫内膜癌；分子亚型；TP53；p53；预后；错配修复缺陷

(*IJGP. 2021 Mar.;40(2):116-123*)

表3. 应用 COX 回归模型对子宫内膜癌特异性生存的单变量和多变量分析。在 3 组中调整年龄，中心，存在淋巴血管侵犯和分期 (I/II vs III/IV)。

比较组	参照组	单变量	多变量
ESC	EC3	HR = 3.08, 95%	HR = 2.37, 95%
	p53wt	CI= 1.98-4.78	CI=1.48-3.80
		$P < 0.001$	$P = 0.0003$
EC3	EC3	HR = 1.84, 95%	HR = 2.19, 95%
	p53mut	CI= 1.00-3.39	CI=1.16-4.12
		$P = 0.050$	$P = 0.016$
EC3	ESC	HR = 0.60, 95%	HR = 0.92, 95%
	p53mut	CI= 0.35-1.04	CI=0.52-1.65
		$P = 0.068$	$P = 0.7837$

CI 可信区间；EEC3 子宫内膜样癌 3 级；ESC 子宫内膜浆液性癌；HR 风险比率。

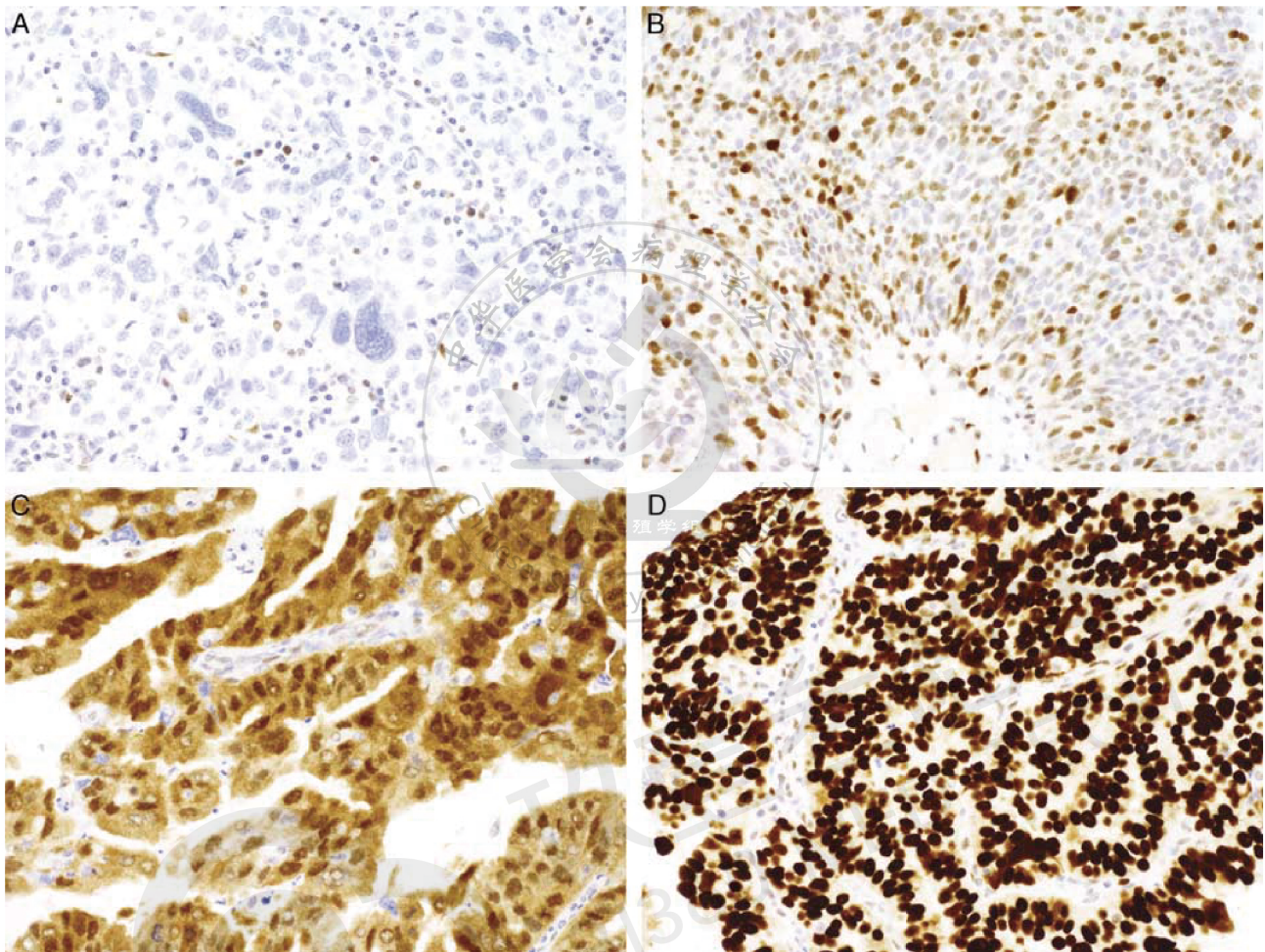


图1. p53 免疫组化表达的类型。 (A) 突变型, p53 在肿瘤细胞核中完全没有染色, 但在内对照淋巴细胞中表达。 (B) 野生型, 是在一定分布范围内强弱不等着色。 (C) 突变型, 明确的细胞质表达 (罕见)。 (D) 突变型, 在几乎所有的肿瘤细胞核强表达。

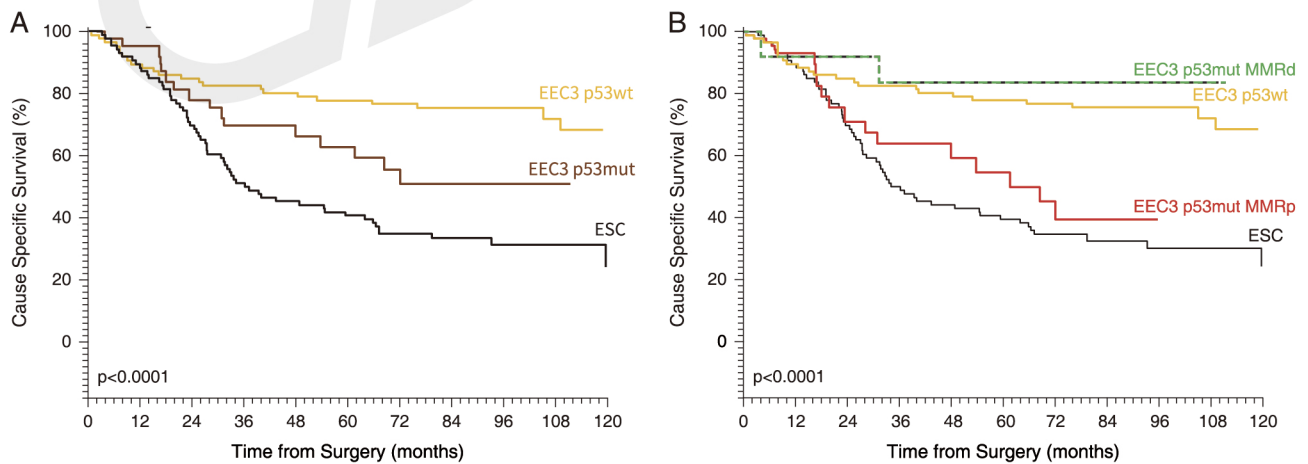


图2. A 图: 3 组 (特殊子宫内膜癌) 各分期的病因特异性 Kaplan-Meier 生存分析。 B 图: 4 组特殊子宫内膜癌各分期的病因特异性 Kaplan-Meier 生存分析。 EEC3 p53wt 子宫内膜样癌 3 级 p53 野生型; EEC3 p53mut 子宫内膜样癌 3 级 p53 突变型; EEC3 p53mut MMRd 子宫内膜样癌 3 级 p53 突变伴错配修复缺陷; EEC3 p53mut MMRp 子宫内膜样癌 3 级 p53 突变伴错配修复完整。

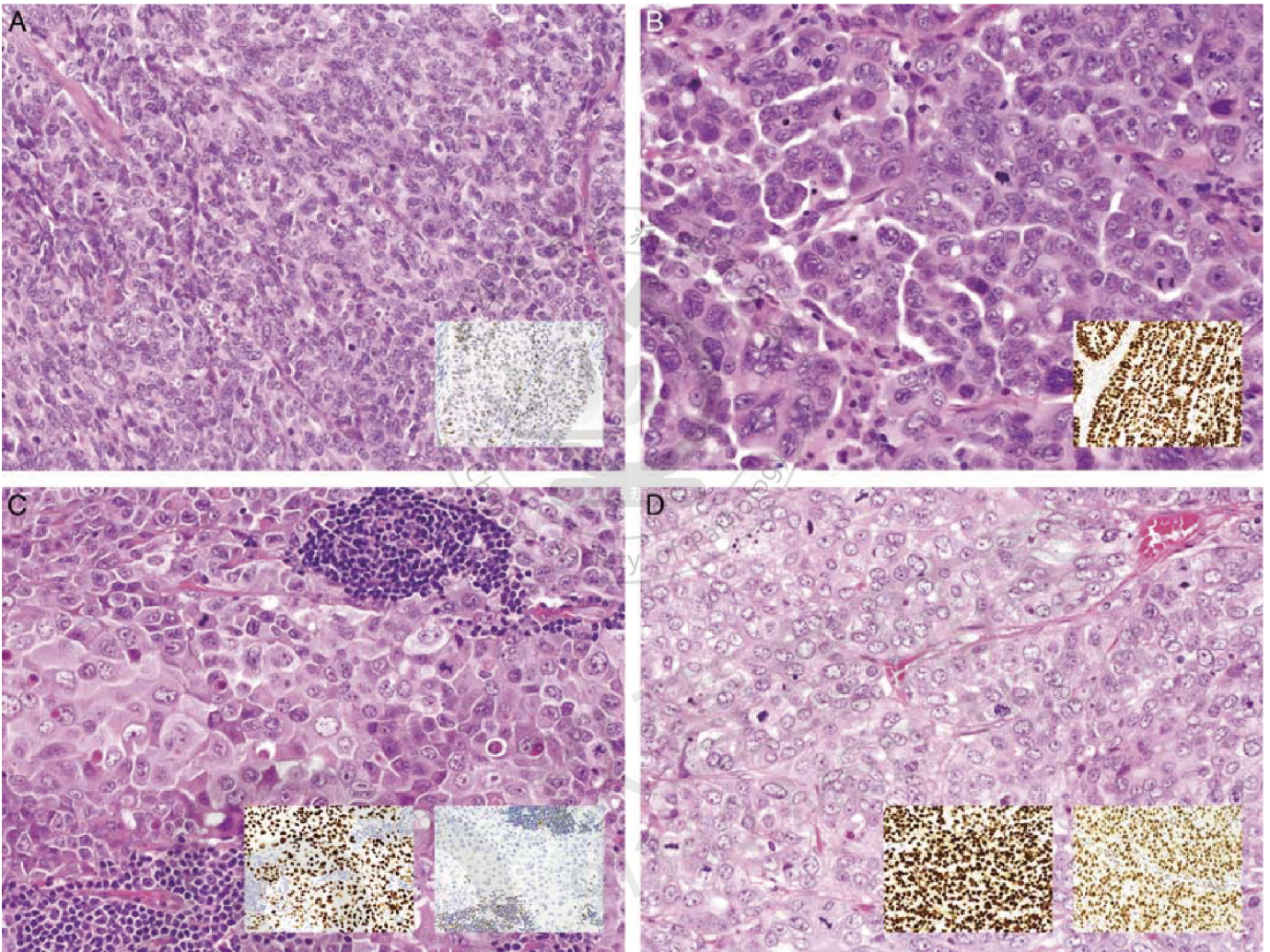


图3. A 图：子宫内膜样癌 3 级（EEC3 p53wt）的形态，插入图片显示 p53 野生型表达模式。B 图：子宫内膜浆液性癌（ESC），插入图片显示 p53 突变型过表达模式。C 图：子宫内膜样癌 3 级（EEC3 p53mut MMRd）的形态，插入图片显示 p53 突变型过表达模式（左侧）和错配修复缺陷（MLH1 缺失，右侧）。D 图：子宫内膜样癌 3 级（EEC3 p53mut MMRp）的形态，插入图片显示 p53 突变型过表达模式（左侧）和错配修复完整（PMS2 表达，右侧；MSH6 表达完好，未附图）。

表1. 高级别子宫内膜样癌（组织亚型，p53 表达）的临床特征

变量	总数	EEC3 p53wt	EEC3 p53mut	ESC	各组间比较 P 值	EEC3 p53mut 和 ESC 组间比较的 P 值
病例数	326	153	47	126		
诊断年龄均数 (标准差)	65.18 (11.09)	62.36 (12.02)	65.07 (12.04)	68.59 (8.37)	<0.0001	0.070
随访时间	53.49	63.16	54.61	33.40	NA	NA
中位数 (范围)	(0.13-207.72)	(0.13-207.72)	(0.62-151.20)	(0.36-202.36)		
目前状态 (%)					<0.0001	0.16
存活/无法追踪	198 (60.74)	119 (77.78)	25 (53.19)	54 (42.86)		
死于疾病	100 (30.67)	25 (16.34)	15 (31.91)	60 (47.62)		
死亡原因不明	28 (8.59)	9 (5.88)	7 (14.89)	12 (9.52)		
分期					0.0023	0.036
I A	110 (33.74)	57 (37.25)	14 (29.79)	39 (30.95)		
I B	53 (16.26)	32 (20.92)	11 (23.40)	10 (7.94)		
II	30 (9.20)	17 (11.11)	4 (8.51)	9 (7.14)		
III-IV	133 (40.80)	47 (30.72)	18 (38.30)	68 (53.97)		
脉管侵犯					0.6611	0.38
缺失	177 (54.97)	84 (55.63)	23 (48.94)	70 (56.45)		
存在	145 (45.03)	67 (44.37)	24 (51.06)	54 (43.55)		
未明确描述	4	2		2		
完成阶段					0.0556	0.067
是	248 (76.07)	122 (79.74)	39 (82.98)	87 (69.05)		
否	78 (23.93)	31 (20.26)	8 (17.02)	39 (30.95)		
辅助性放疗					0.0337	0.94
是	127 (41.10)	70 (48.95)	16 (34.78)	41 (34.17)		
否	182 (58.90)	73 (51.05)	30 (65.22)	79 (65.83)		
未明确记载	17	10	1	6		
辅助性化疗					<0.0001	<0.001
是	164 (52.90)	44 (30.56)	24 (53.33)	96 (79.34)		
否	146 (47.10)	100 (69.44)	21 (46.67)	25 (20.66)		
未明确记载	16	9	2	5		

EEC3 子宫内膜样癌 3 级；ESC 子宫内膜浆液性癌；NA 不适用。

表2. 子宫内膜癌的组织学分型、p53 状态与选定标记物的关系

变量	总数	EEC3 p53wt	EEC3 p53mut	ESC	各组间比较 P 值	EEC3 p53mut 和 ESC 组间比较的 P 值
病例数	326	153	47	126		
MMR					<0.0001*	<0.0001*
缺陷	102 (31.88)	87 (58.39)	11 (23.91)	4 (3.20)		
完整	217 (67.81)	61 (40.94)	35 (76.09)	121 (96.80)		
亚克隆	1 (0.31)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)		
未明确描述	6	4	1	1		
POLE					0.0072*	1.00*
突变	11 (9.90)	11 (18.03)	0 (0)	0 (0)		
野生型	100 (90.10)	50 (81.97)	26 (100)	24 (100)		
未明确描述	215	92	21	102		
ARID1A					<0.0001*	0.015*
缺失	65 (24.80)	57 (50.89)	5 (14.70)	3 (2.59)		
保留	193 (73.66)	51 (45.54)	29 (85.30)	113 (97.41)		
亚克隆缺失	4 (1.53)	4 (3.57)	0 (0)	0 (0)		
未明确描述	64	41	13	10		
PTEN					<0.0001	<0.0001
缺失	142 (44.10)	103 (67.76)	24 (51.06)	15 (12.20)		
保留	158 (49.07)	36 (23.68)	20 (42.55)	102 (82.93)		
亚克隆缺失	22 (6.83)	13 (8.55)	3 (6.38)	6 (4.88)		
未明确描述	4	1		3		
PR					0.3077	0.37
不表达	41 (36.28)	17 (39.53)	7 (31.82)	17 (35.42)		
局灶表达	34 (30.09)	9 (20.93)	6 (27.27)	19 (39.58)		
弥漫表达	38 (33.63)	17 (39.53)	9 (40.91)	12 (25.00)		
未明确描述	213	110		78		
P16					<0.0001	<0.0001
片块状阳性	142 (43.96)	9 (5.92)	25 (53.19)	108 (87.10)		
非片块状	181 (56.04)	143 (94.08)	22 (46.81)	16 (12.90)		
未明确描述	3	1		2		

* Fisher 精确检验。

EEC3 子宫内膜样癌 3 级；ESC 子宫内膜浆液性癌；MMR 错配修复。

(王果元 翻译 王文杰 审校)