

复发性IA期子宫内膜内膜样癌的临床病理评估和分子特征的病例对照研究

Aarti E. Sharma, M.D., Angelica Moran, M.D., Ph.D., Sahana Somasegar, M.D., George Steinhardt, Ph.D., David B. Chapel, M.D., Ricardo R. Lastra, M.D., Nita K. Lee, M.D., Lauren L. Ritterhouse, M.D., Ph.D., and Jennifer A. Bennett, M.D.

摘要：大多数低级别、早期的子宫内膜宫内膜样癌（endometrial endometrioid carcinomas, EEC）具有良好的预后；然而，一小部分患者会出现复发，多项研究报告该人群中 *CTNNB1* 3号外显子突变的发生率增加。本研究选取10例复发的低级别（FIGO 1或2级）、早期（FIGO IA期）EEC与10例非复发性EEC进行对照研究，进一步描述其临床病理特征和分子表型。根据大小、分级和浸润深度对病例进行配对。所有肿瘤都评估了特定的临床病理参数，然后使用 1213 基因组进行二代测序。与非复发性 EEC 相比，复发性 EEC 在年龄、体重指数、浸润模式、子宫内膜不典型增生/子宫内膜上皮内瘤变、相关的化生性改变、肿瘤周围淋巴细胞、有丝分裂和肿瘤浸润淋巴细胞方面没有明显的临床病理差异。两组还显示了类似数量的致病性突变，包括 *CTNNB1* 3号外显子突变、肿瘤突变负荷和微卫星表型。尽管在本研究中，*CTNNB1* 3号外显子突变与复发之间缺乏相关性可能是由于样本量较小，但这也提示存在其他影响因素。因而，它有助于为整合全基因组、转录组、蛋白组和表观基因组分析的更大系列奠定基础，以解决这一临床的重要问题。

关键词：子宫内膜癌；子宫内膜样；二代测序；*CTNNB1*；复发

(*IJGP.2023 Jan.;42(1):26-34*)

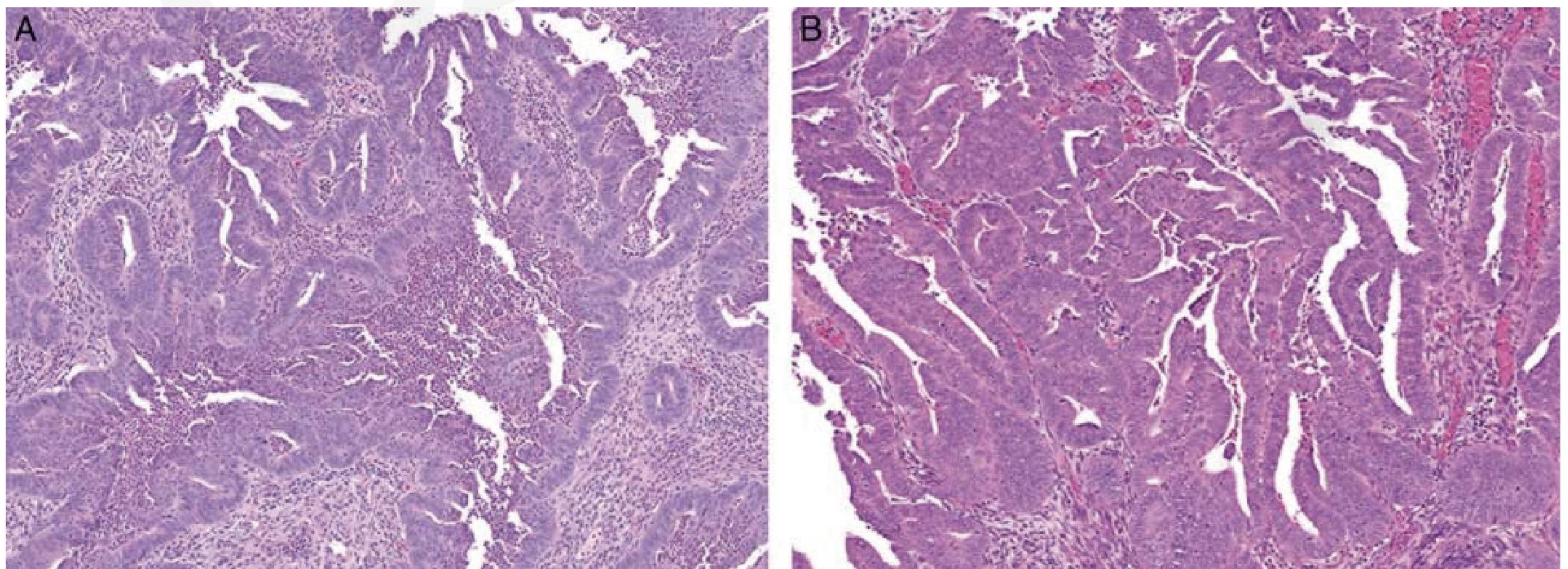


图1.病例2.原发性子宫内膜的内膜样癌（A），在子宫切除术后4个月在阴道残端复发（B）。原发性和复发性肿瘤均呈腺样生长。

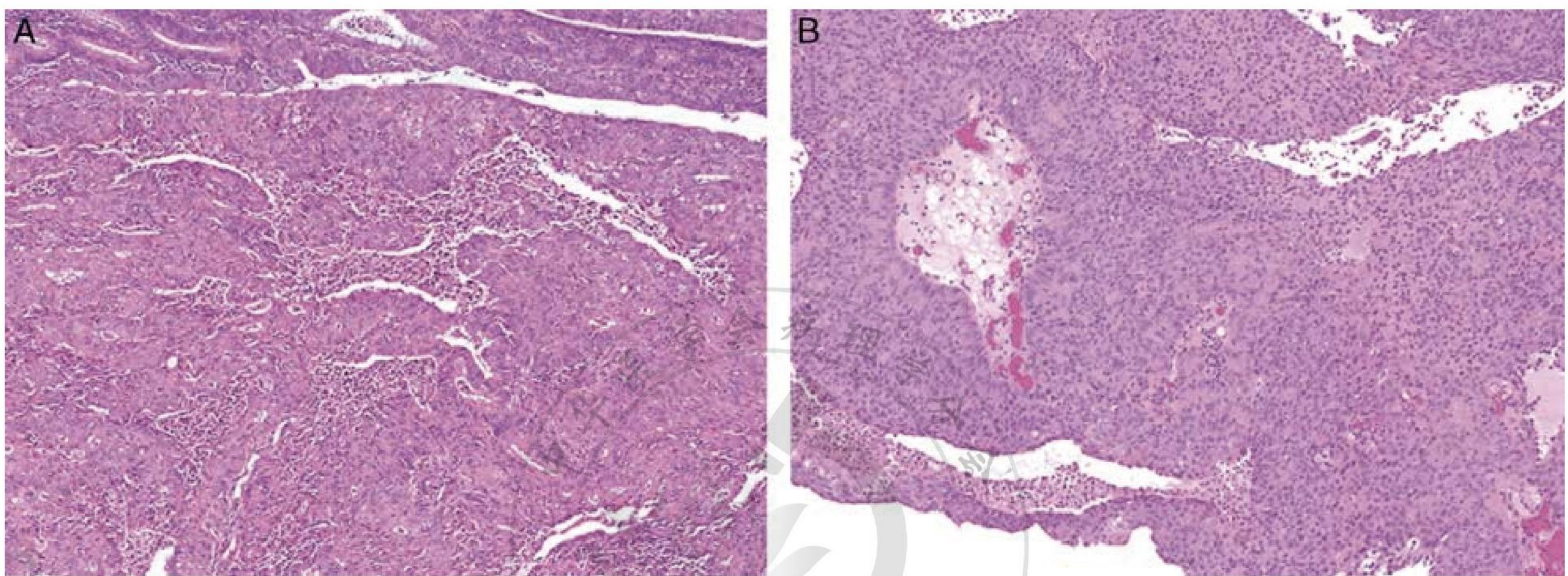


图2. 病例3. 子宫内膜原发的内膜样癌，由腺性和实性 (<50%) 成分组成 (A)。术后 32 个月阴道复发的病变中，主要为实性成分 (B)。

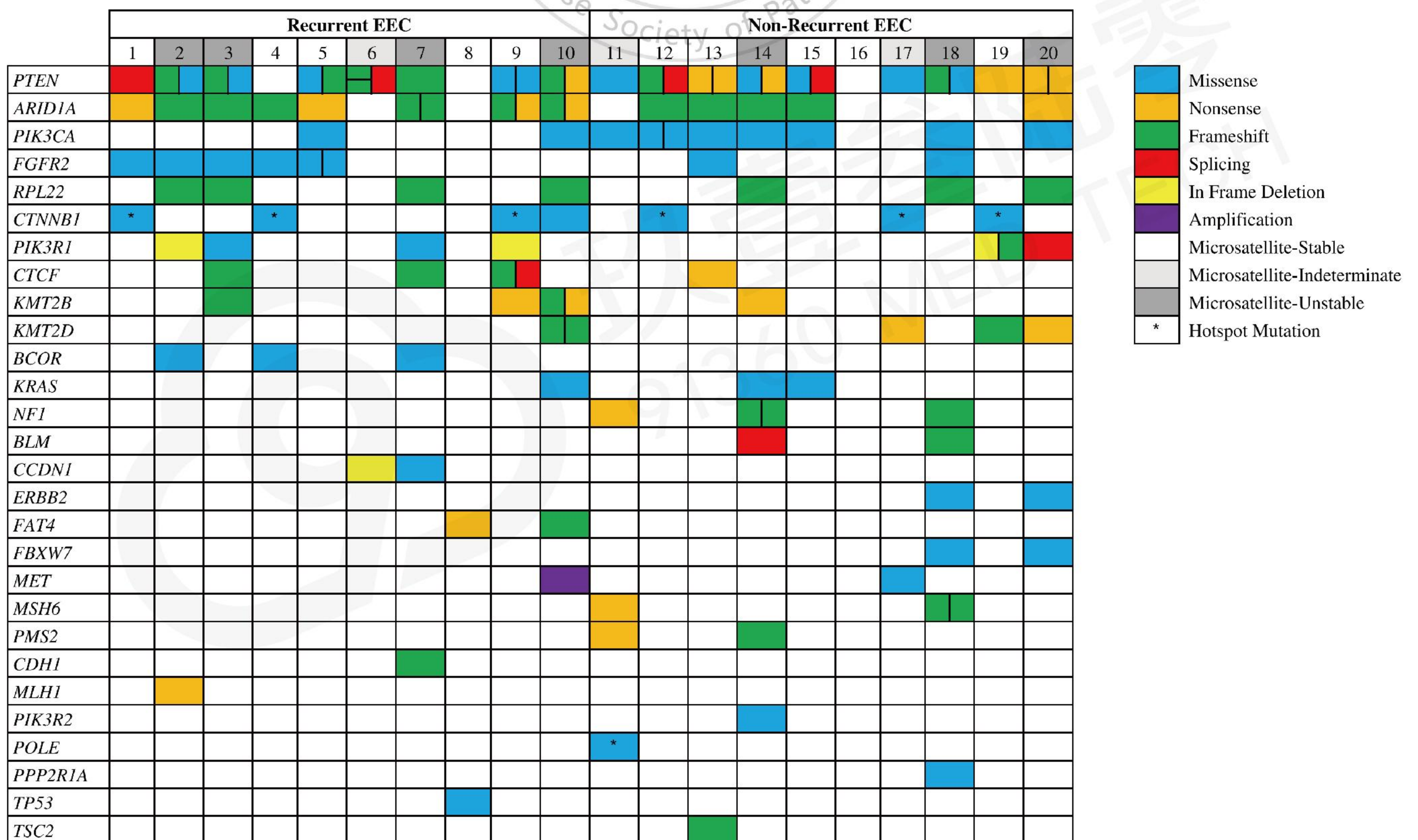


图3. 复发性和非复发性子宫内膜样癌的致病/可能致病突变、拷贝数改变和微卫星不稳定状态。

表1.复发性和非复发性子宫内膜样癌的临床特点

病例	年龄 (yr)	BMI(kg/m ²)	种族	临床病史	复发	复发后治疗	随访
1	76	27	白人	高血压	阴道残端, 35个月	未知	NED, 96个月
2	72	17	白人	甲状腺功能减退	阴道残端, 4和15个月	放疗(阴道近距离放射治疗), 激素治疗	DOD, 73个月
3	53	46	白人	高血压、甲状腺功能减退	阴道残端, 21个月	放疗(类型不明)	NED, 32个月
4	55	55	白人	心房颤动、唇腭裂	阴道残端, 7个月	放疗(体外和近距离放射治疗)	NED, 50个月
5	62	66	白人	克罗恩病(免疫抑制治疗), 慢性髓系白血病, 既往乳腺导管原位癌切除史	阴道残端, 6个月	化疗	AWD, 29个月
6	61	39	白人	系统性红斑狼疮(免疫抑制治疗), 桥本甲状腺炎, 心肌病, 高血压, 高胆固醇血症, 癫痫	阴道残端, 28个月	放疗(体外和近距离放射治疗)	NED, 97个月
7	71	37	白人	无	右下腹肠系膜及其他多个盆腔、腹腔部位, 7个月	激素治疗	DOD, 17个月
8	37	52	白人	并发宫颈上皮内瘤变	大网膜及其他多个腹盆腔部位, 49个月, 进展性病变	化疗(多种方案), 激素治疗, 免疫治疗	DOD, 103个月
9	65	33	白人	高血压、冠状动脉疾病、高胆固醇血症、甲状腺功能减退、既往乳房非典型导管增生肿瘤切除史	肺, 12个月	激素治疗	NED, 63个月
10	60	36	白人	高胆固醇血症	腹股沟淋巴结及其他多个腹盆腔部位, 10个月, 进展性病变	化疗, 激素治疗, 免疫治疗	AWD, 29个月
11	60	27	黑人	高血压, 糖尿病, 高胆固醇血症	无	NA	NED, 218个月
12	65	36	白人	高血压、糖尿病	无	NA	NED, 181个月
13	60	24	白人	无	无	NA	NED, 61个月
14	71	27	黑人	糖尿病	无	NA	NED, 162个月
15	84	31	白人	过敏性肺炎(免疫抑制治疗), 高血压, 慢性肾病, 既往结肠腺癌手术史	无	NA	NED, 81个月
16	73	25	白人	Graves病、雷诺病	无	NA	NED, 210个月
17	40	49	白人	多囊卵巢综合征, 高胆固醇血症	无	NA	NED, 116个月
18	52	35	黑人	高血压	无	NA	NED, 147个月
19	72	41	西班牙	高血压, 糖尿病, 甲状腺功能减退, 高胆固醇血症	无	NA	NED, 54个月
20	49	40	黑人	高血压、高脂血症	无	NA	NED, 73个月

AWD, 带病生存; BMI, 体重指数; DOD, 因病死亡; NA, 不适用; NED, 没有疾病证据。

表2.复发性和非复发性子宫内膜样癌的病理特征

病例	大小(cm)	等级	%侵犯	浸润类型	EAH/EIN	相关化生变化	有丝分裂/10HPF	TILs/HPF	瘤旁淋巴细胞
1	5.4	1	43	MELF	+	鳞状	5	16	+
2	6	1	18	MELF	+	0	5	4	+
3	4.5	2	4	常规	-	黏液性	0	15	+
4	3.5	1	0	无	-	-	4	10	-
5	3.3	1	40	常规	-	-	2	19	-
6	3.7	1	17	常规	+	黏液性	3	18	+
7	2.2	1	5	常规	-	黏液性(局灶)	3	17	-
8	6.5	2	6	常规	+	嗜酸性	0	22	+
9	3.8	2	45	MELF	-	鳞状,黏液性	0	3	-
10	2.4	1	13	常规	-	-	11	10	+
11	3	1	0	无	-	鳞状	0	19	+
12	4.5	2	12	常规	+	鳞状,嗜酸性	2	19	-
13	2.6	1	7	常规	-	黏液性	3	8	+
14	4.5	1	0	无	+	黏液性,嗜酸性	4	15	+
15	3.5	1	46	常规	+	鳞状	3	14	+
16	2.5	1	0	无	+	黏液性,嗜酸性	2	12	-
17	6.5	1	0	无	+	鳞状	13	2	-
18	4.5	2	18	常规	-	鳞状,嗜酸性	6	13	+
19	3.5	2	30	常规	+	黏液性,透明细胞	3	12	-
20	4.5	1	46	常规	+	-	2	7	-

-, 显示没有; +, 出现; EAH/EIN, 子宫内膜不典型增生/子宫内膜上皮内瘤变; HPF, 高倍视野; MELF, 微囊性、伸长及碎片状浸润模式; TILs, 肿瘤浸润淋巴细胞。

表3.临床病理和分子特征的统计分析

临床病理特征	R-EEC	NR-EEC	P
年龄, 中位数(范围)(岁)	62 (37-76)	63 (40-84)	0.93
BMI, 中位数(范围)	38 (17-66)	33 (24-49)	0.20
种族(n = #白人)	n = 10	n = 5	0.03
大小, 中位数(范围)	3.8 (2.2-6.5)	4.0 (2.5-6.5)	0.93
FIGO分期	G1 = 7	G1 = 7	> 0.99
浸润百分比, 中位数(范围)	G2 = 3	G2 = 3	
MELF浸润模式	15 (0-45)	10 (0-46)	0.64
EAH/EIN	n = 3	n = 0	0.21
化生性改变	n = 4	n = 7	0.37
瘤旁淋巴细胞	n = 6	n = 9	0.30
核分裂象/10 HPF, 中位数(范围)	n = 6	n = 5	> 0.99
TILs/HPF, 中位数(范围)	3 (0-11)	3 (0-13)	0.87
PTEN 基因突变	16 (3-22)	13 (2-19)	0.54
ARID1A 突变	n = 8	n = 9	> 0.99
PIK3CA 基因突变	n = 8	n = 5	0.35
FGFR2 基因突变	n = 2	n = 7	0.07
RPL22 突变	n = 5	n = 2	0.35
CTNNB1 外显子3突变	n = 4	n = 3	> 0.99
PIK3R1 突变	n = 3	n = 3	> 0.99
微卫星不稳定性(n = #高度微卫星不稳定)	n = 4	n = 2	0.63
TMB, 中位数(范围)	n = 4	n = 3	> 0.99
	6 (3-31)	5 (2-110)	0.72

BMI, 体重指数; EAH/EIN, 子宫内膜不典型增生/子宫内膜上皮内瘤变; HPF, 高倍视野; MELF, 微囊性、伸长及碎片状浸润模式; NR-EEC, 非复发性子宫内膜样癌; R-EEC, 复发性子宫内膜样癌; TILs, 肿瘤浸润淋巴细胞; TMB, 肿瘤突变负荷