

外阴鳞状细胞癌的基因组图谱

Logan Corey, M.D., John J. Wallbillich, M.D., Sharon Wu, Ph.D., Alex Farrell, Ph.D., Kurt Hodges, M.D., Joanne Xiu, Ph.D., Chadi Nabhan, M.D., Anthony Guastella, Ph.D., Mira Kheil, M.D., Radhika Gogoi, M.D., Ph.D., Ira Winer, M.D., Ph.D., Sudeshna Bandyopadhyay, M.D., Marilyn Huang, M.D., Nathaniel Jones, M.D., Annelise Wilhite, M.D., Anthony Karnezis, M.D., Ph.D., Premal Thaker, M.D., Thomas J. Herzog, M.D., Matthew Oberley, M.D., Ph.D., William Michael Korn, M.D., Alex Vezina, M.D., Robert Morris, M.D., and Rouba Ali-Fehmi, M.D.

摘要: 外阴鳞状细胞癌 (VSC) 占外阴癌的 90%。VSC 的二代测序研究显示人乳头瘤病毒 (HPV) 和 p53 状态在肿瘤的发生和预后中发挥着不同的作用。我们试图描述 VSC 的基因组学, 并分析与 HPV 和 p53 状态相关的免疫学特征。共有 443 例 VSC 肿瘤进行了肿瘤谱分析。对从福尔马林固定的石蜡包埋肿瘤样本中提取出的基因组 DNA 进行二代测序分析。通过片段分析、IHC 和二代测序对 PD-L1、微卫星不稳定性进行了检测。肿瘤突变负荷——高定义为 >10 个突变每 MB。对 105 例样本进行全外显子组测序, 确定 HPV 16/18 阳性 (HPV+) 状态。从 105 个已知 HPV 样本中建立了三个队列: HPV+, HPV-/p53wt, 和 HPV-/p53mt。在检测 HPV 和 p53 状态时, HPV+ 的肿瘤都没有出现 TP53 突变。37% 的肿瘤为 HPV+。在 66 例 HPV- 肿瘤中, 52 例 (78.8%) 为 HPV-/p53mt, 14 例 (21.2%) 为 HPV-/p53wt。与其他两组相比, HPV-/p53wt 组有着更高频率的 PI3KCA 基因突变 (42.9% HPV-/p53wt vs 26.3% HPV+ vs. 5.8% HPV-/p53mt, $q=0.028$) 和 PI3K/Akt/mTOR 通路改变 (57.1% HPV-/p53wt vs. 34.2% HPV+ vs. 7.7% HPV-/p53mt, $q=0.0386$)。对 98 例具有 HPV16/18 信息的 VSC 肿瘤进行转录组学分析以及免疫去卷积方法分析。在免疫图谱上没有观察到差异。HPV-/p53wt VSC 肿瘤的 PI3KCA 基因突变和 PI3K/AKT/mTOR 通路改变的频率明显升高, 这是这一亚型中值得进一步研究的潜在靶点。

关键词: 外阴鳞癌; 基因组图谱; 人乳头瘤病毒

(*IJGP.2023 Sep.;42(5):515-522*)

表1. 患者人口统计数据

特征	全部	全部已知 HPV 状态	HR HPV+	HR HPV-/TP53mt	HR HPV-/TP53wt
N (%)	443	105 (100)	39 (37.1)	52 (49.5)	14 (13.3)
年龄, 中位数 (范围)	66 (30-90)	64 (30-90)	62 (30-83)	66 (34-90)	61.5 (48-84)
活检部位					
局部/区域性, N (%)	304 (68.6)	76 (72.4)	29 (74.4)	37 (71.2)	10 (71.4)
远处, N (%)	139 (31.4)	29 (27.6)	10 (25.6)	15 (28.8)	4 (28.6)

HPV 指人类乳头状瘤病毒。

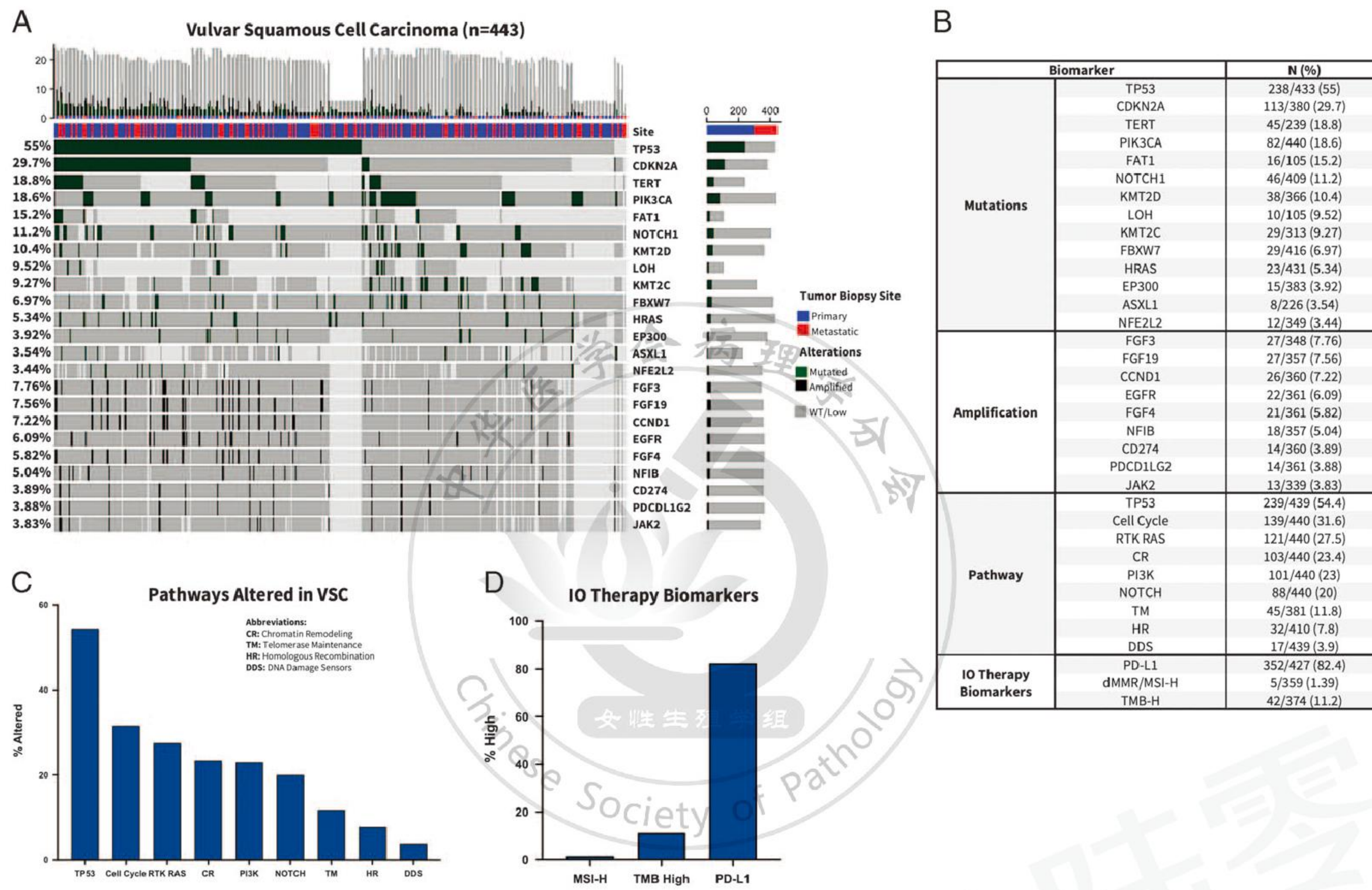


图1. VSC 的分子图谱。(A) OncoPrint 图显示 VSC 中最常见的基因突变和基因扩增 (B) 表格所示 VSC 的突变、基因扩增和通路改变的发生率 (N 变化/总数, 变化百分比)。(C) VSC 中最常见的通路改变 (突变和基因扩增)。(D) VSC 中 IO 治疗相关生物标志物。通过 IHC、片段分析和 NGS 计算 dMMR/MSI-H。PD-L1 采用克隆 22c3 和 SP142 (阈值 ≥1%) 进行 IHC 检测。dMMR 代表错配修复缺陷; MSI-H, 微卫星不稳定性高; NGS, 二代测序; TMB, 肿瘤突变负荷; VSC, 外阴鳞状细胞癌。

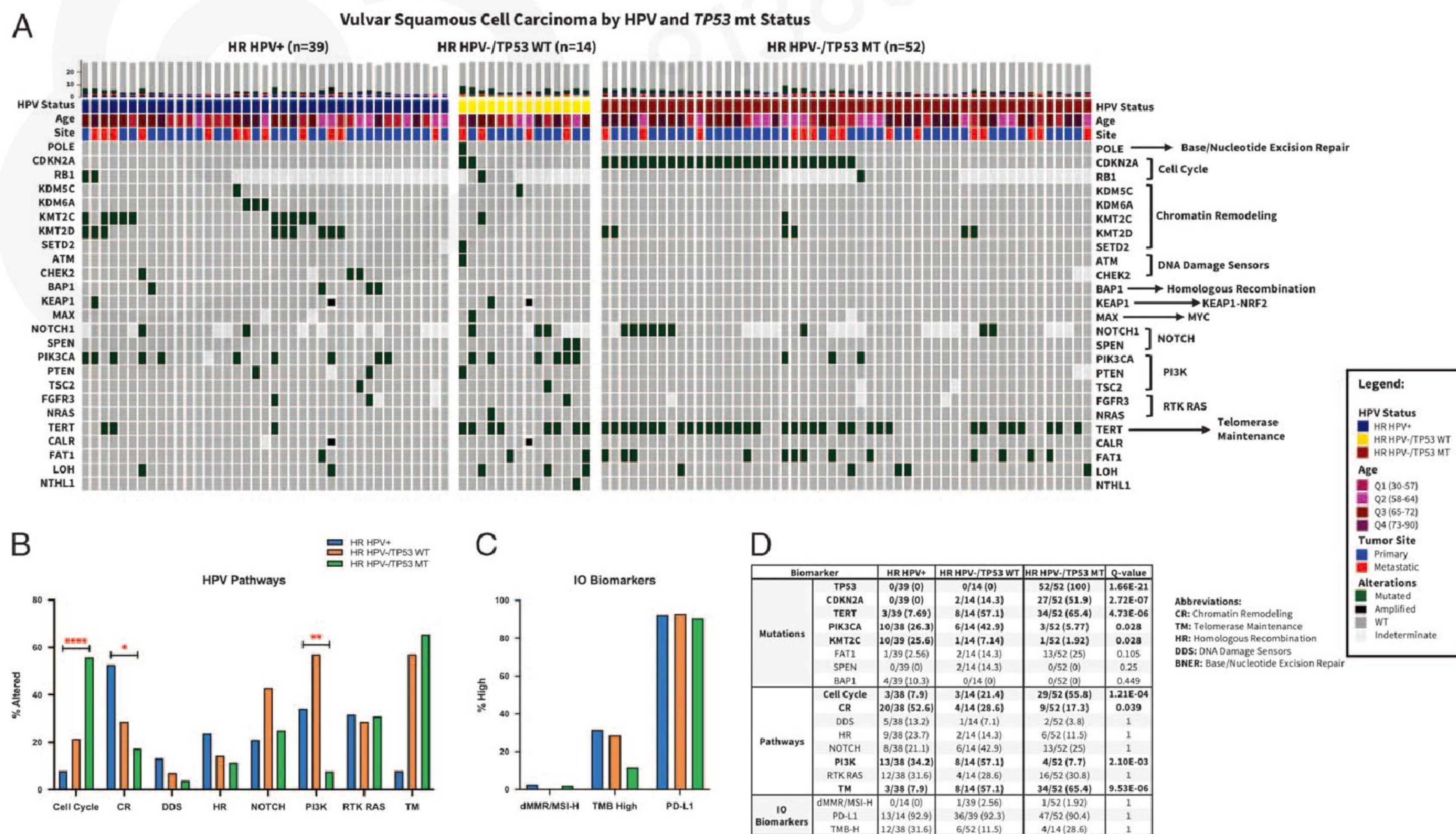


图2. HR HPV+/- 外阴鳞状细胞癌的分子图谱。(A) OncoPrint 显示了最常见的基因变异, 由 VSC 中的一条通路进行排列, 按 HR HPV 和 TP53 突变状态分类。(B) VSC 中最常见的通路改变是由 HR HPV 和 TP53 突变状态分类的。(C) IO 治疗相关的生物标志物在 VSC 中的百分比组成, 按 HR HPV 和 TP53 突变状态分类。HPV 代表人乳头瘤病毒; IO 代表免疫治疗。

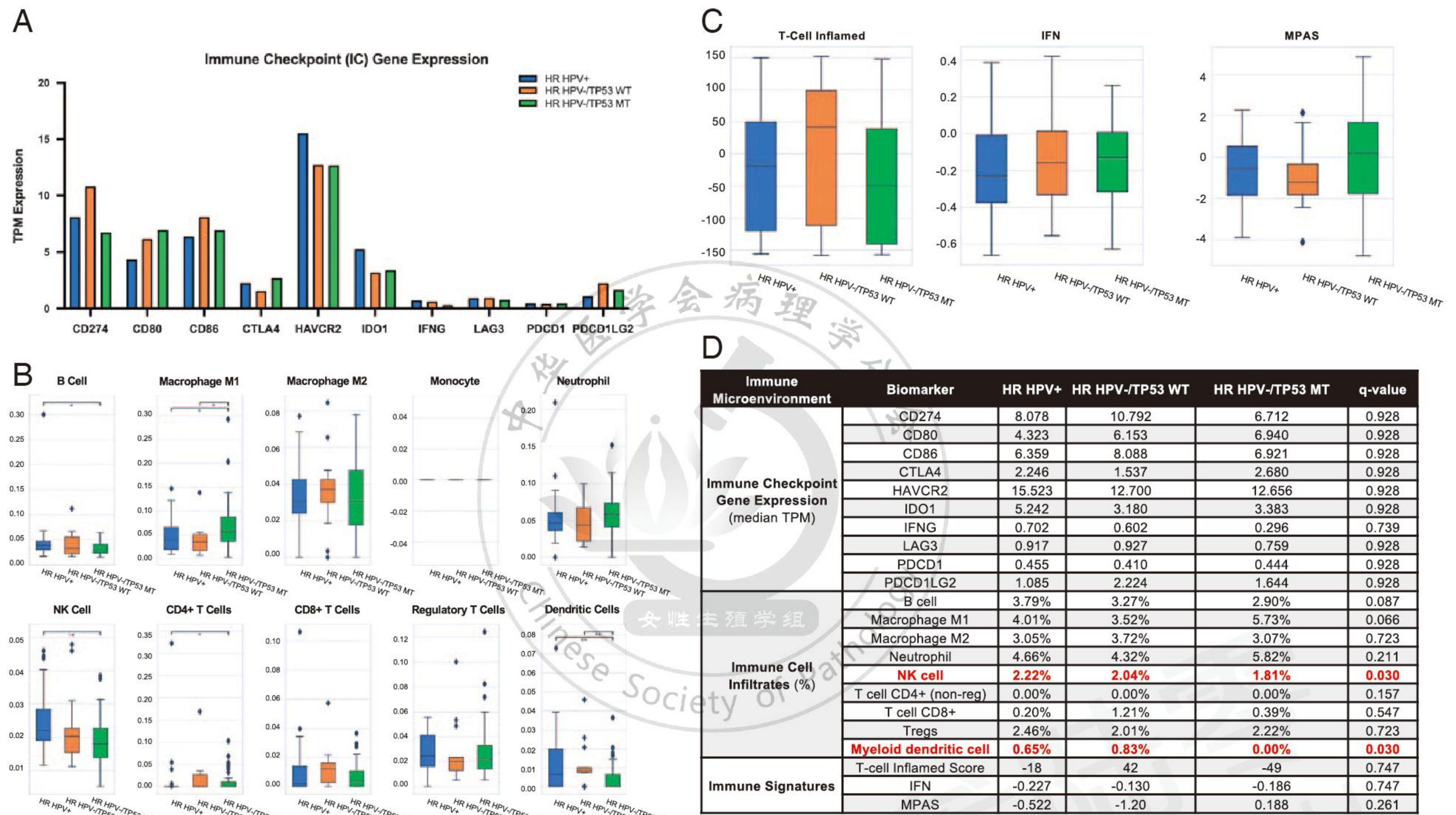


图3. 外阴鳞状细胞癌 (VSC) 的免疫微环境，以 HR HPV 和 TP53 突变状态分类。(A) 免疫检查点基因在 VSC 中的中位表达，按 HR HPV 和 TP53 突变状态分类。(B) 免疫细胞在 VSC 中的浸润，以 HR HPV 和 TP53 突变状态分类。(C) VSC 的免疫特征，按 HR HPV 和 TP53 突变状态分类。HPV 代表人乳头瘤病毒。

(毕学杰 翻译 胡丹 审校)