

# 高级别子宫内膜癌中p53免疫染色模式与NGS检测 TP53突变状态的相关性评估

Nana Matsumoto, D.O., Padmini Manrai, M.D., Douglas Rottmann, M.D., Xinyu Wu, M.D.,  
Hisham Assem, M.D., Pei Hui, M.D., Ph.D., and Natalia Buza, M.D.

**摘要:** TP53 突变常见于子宫内膜癌 (ECs) 高拷贝数分子亚型。p53 免疫组织化学 (IHC) 是一种广泛用于反映 TP53 突变状态的替代标志物, 最近的报道显示两种方法在 ECs 的一致率约达 95%。虽然这些结果很有前景, 但评估 p53 IHC 染色模式与全面二代测序结果之间相关性研究仍然有限。我们比较了 43 例高级别 ECs 的 p53 IHC 染色模式 (评定分为野生型、弥漫性核过表达、无/完全缺失和细胞质染色) 和二代测序 FoundationOneCDx 平台检测结果。包括 20 例浆液性 ECs, 9 例伴浆液性成分的混合 ECs, 4 例伴浆液性成分的癌肉瘤, 10 例 3 级子宫内膜样 ECs。p53 IHC 和 TP53 突变状态的总体一致率为 100% (43/43), 其中伴有浆液性成分的肿瘤一致率为 100% (33/33), 子宫内膜样 ECs 的一致率为 100% (10/10)。在 35 例 p53 异常表达的肿瘤中, 最常见的模式为弥漫性核过表达 (69%, 24/35), 其次是细胞质染色 (17%, 6/35) 及完全缺失 (无) 染色 (14%, 5/35)。6 例细胞质染色的肿瘤, 4 例为 DNA 结合域内的错义突变 (2 例为 V157F, 另 2 例分别为 S127P 和 R280S), 2 例对应四聚体结构域内的无义突变 (p.E339\*)。我们的研究结果进一步支

持 p53 IHC 可以作为 ECs TP53 突变的准确预测因子, 有助于肿瘤分子分型和区分不同肿瘤组织学类型, 这两者都在临床预后评估和治疗决策中发挥重要作用。此外, 我们的数据表明, TP53 突变的类型和位点或许不能与所有肿瘤的 p53 IHC 染色模式直接相关, 并且可能存在细胞质定位的其他机制 (除了涉及核定位域的突变以外), 可能是由于异常 p53 蛋白的构象改变或翻译后修饰导致。

**关键词:** 子宫内膜癌; p53 免疫组织化学; TP53 突变; 二代测序

(JGPM.2023 Nov.;42(6):567-575)

子宫内膜癌 (EC) 是美国最常见的女性生殖道恶性肿瘤, 由一组异质性肿瘤组成, 包括子宫内膜样癌 (EECs)、浆液性癌 (ESCs)、透明细胞癌和其他少见的组织学亚型<sup>[1]</sup>。在过去十年中子宫内膜癌分子图谱标记显示, EECs 和 ESCs 与 *PTEN*、*ARID1A*、*PIK3CA*、*KRAS* 和 *CTNNB1*, 以及 *TP53*、*PPP2R1A* 和 *FBXW7* 突变相关<sup>[2, 3]</sup>。此外, 2013 年 The Cancer Genome Atlas (TCGA) 对 ECs 进行了全面的基因组和转录组学分析, 确定了与预后相关的四种基因组亚型: (1) *POLE* 突变型 (超突变); (2) 微卫星高度不稳定型 (高突变) (MSI-High); (3) 低拷贝型; (4) 高拷贝型。在这些亚型中, *POLE* 突变型肿瘤具有最好的无进展生存期, 而高拷贝基因亚型预后最差, 并且伴有涉及 *TP53* 的复发性突变, 类似于高级别浆液性卵巢癌 (HG-SOC)<sup>[3, 4]</sup>。虽然 TCGA 提出的分子亚型已将 EC 分型转变为基于分子改变的分型模式, 但将这些信息整合到常规病理诊断和临床处理中仍在不断发展。一些研究表明, 无论组织学类型、分级或分期如何, *TP53* 突变都是 EC 预后不良的预测因子, 在个体化治疗方案中要予以考虑<sup>[5, 6]</sup>。

From the Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine and Indiana University Health Partners, Indianapolis, Indiana (T.M.U.); and James Homer Wright Pathology Laboratories, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts (R.H.Y.).

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Thomas M. Ulbright, MD, Indiana University Health Pathology Laboratory, Room 4014, 350 West 11th Street, Indianapolis, IN 46202. E-mail: tulbrigh@iu.edu.

从实际工作的角度来看, 基于 TCGA 分子亚型的 ECs 分类需要在常规病理工作中确定替代标记物, 因为分子亚型不能仅通过临床病理特征进行可靠地推断, 而且 ECs 通用的分子检测尚未广泛应用<sup>[7, 8]</sup>。p53 免疫组织化学染色 (IHC) 常用于高级别 ECs 的诊断中, 其已经被认为是反映肿瘤 *TP53* 突变状态的一种经济的替代方法<sup>[9]</sup>。HGSOC 的二代测序 (NGS) 研究显示 p53 IHC 和 *TP53* 突变一致性的灵敏度高达 96%, 特异性 100%, 这意味着异常的 p53 IHC 染色准确反映了 *TP53* 突变的存在<sup>[10, 11]</sup>。最近的多项研究评估了其在其他肿瘤类型中的作用, 包括 ECs 和外阴鳞状病变, 特异性超过 95%<sup>[12, 13]</sup>。p53 蛋白的表达模式可以预测 *TP53* 的突变类型, 而且基于表达模式的 p53 IHC 解读应用在妇科病理学专家中显示出高度的可重复性<sup>[10, 11, 13, 14]</sup>。尽管这些研究结果有前景, 但鉴于免疫组化的实验室间差异, 并考虑到商业化 NGS 方法的使用, 所以在 EC 诊断中进一步建立应用 p53 免疫组化染色的流程是很重要的。因此, 本研究目的是评估我们实验室中高级别 ECs 中 p53 免疫组化染色模式与 *TP53* 突变状态之间的相关性。

## 材料与方法

在伦理委员会批准后, 从科室档案中检索了 2011 年至 2019 年诊断的所有具有 NGS 数据的高级别 ECs。回顾所有 HE 染色和提供的免疫组化染色切片, 选择含有肿瘤的代表性组织块 (来自各种标本来源, 包括子宫内膜活检、子宫切除或转移部位) 进行额外的 IHC 研究。

对所有肿瘤应用自动化平台 (Benchmark; Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ) 进行 p53 免疫组化染色 (DO7, 小鼠单克隆抗体; Dako, North America Inc., Carpinteria, CA)。使用染色结果符合要求的阴性和阳性对照。在不知肿瘤 *TP53* 突变状态下观察 p53 免疫组化染色切片, 并根据以下四个分型对每个肿瘤进行染色模式分类: (1) 正常/野生型 (不同染色强度的阳性和阴性细胞混合); (2) 弥漫核过表达 [绝大多数 (至少 80%) 肿瘤细胞核呈弥漫强染色]; (3) 无/完全缺失 (完全没有核染色); (4) 细胞质染色 (细胞质染色为主, 伴 < 80% 的肿瘤细胞中有不等的细胞核染色)<sup>[14]</sup>。

所有病例通过商业化的 FoundationOneCDx 平台 (F1CDx; Foundation Medicine Inc., Cambridge, MA and Morrisville, NC) 进行 NGS 分析。*TP53* 突变状态等

结果从患者电子病历中获得。实验记录说明书和基因分析可以在制造商的网站 (<https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx>) 查询。*TP53* 突变根据美国国家癌症研究所 (NCI) *TP53* 数据库 (The *TP53* Database (R20, July 2019): <https://TP53.isb-cgc.org> 进行分型)<sup>[15]</sup>, 并且根据突变类型 (错义突变、剪接位点、无义突变、框内突变、移码突变)、蛋白结构域突变和突变的功能效应进行进一步分析。使用 MutPlot (<https://bioinformaticstools.shinyapps.io/lollipop/>) 创建突变图 (棒棒糖图)<sup>[16]</sup>。对每例肿瘤的 p53 免疫组化染色模式与 *TP53* 突变类型行相关分析。

## 结果

本研究共纳入 43 例子官内膜肿瘤样本: 20 例纯浆液性癌, 9 例混合癌伴浆液性成分, 4 例癌肉瘤伴浆液性成分, 10 例 FIGO 3 级子宫内膜样癌 (表 1)。通过 NGS 方法检测出 35 例 (35/42; 80%) 肿瘤中有 *TP53* 突变, IHC 显示均为 p53 异常表达模式 (表 2)。所有肿瘤 *TP53* 突变的频率和位置见图 1。

在 33 例有浆液性成分的子宫内膜癌中, 所有肿瘤均含有 *TP53* 突变 (27 例错义突变, 1 例移码缺失, 2 例剪接位点突变, 3 例无义突变)。所有肿瘤免疫组化都观察到 p53 染色模式异常 (33/33; 100%), 24 例为弥漫/细胞核过表达模式, 3 例显示无/完全缺失模式, 6 例显示细胞质染色模式 (图 2)。无/完全无染色模式对应 1 例移码缺失突变 (H214fs\*7) 和 2 例无义突变 (R213\* 和 Q192\*)。在 6 例弥漫细胞质染色肿瘤中, 4 例对应 DNA 结合结构域中的错义突变 (2 例 V157F, 以及 2 例 S127P 和 R280S), 2 例对应四聚体结构域中的无义突变 (p.E339\*) (图 2)。其中一例肿瘤 (混合性浆液和透明细胞癌) 含有 2 个 *TP53* 突变 (96+2T>G 和 V157F), 并显示 p53 蛋白弥漫性核表达。另一例具有子宫内膜样和浆液形态特征的混合性癌, 在 *TP53* (S241 Y)、*POLE* 核酸外切酶结构域 (P286R) 和 *MSH6* (E708\*) 中存在突变, 并显示异常 p53 弥漫细胞核染色。其余具有浆液性成分的肿瘤中未发现 *POLE* 突变和错配修复缺陷 (IHC、MSI PCR 或 NGS 评估)。

在 10 例 3 级 ECC 中, p53 免疫组化染色显示有 8 例为野生型染色模式, 而 2 例则是染色缺失模式, NGS 检测显示这两例都具有 *TP53* 突变, 表现为 c.97-1G>A 处的剪接位点

突变和移码缺失 D208fs\*7 (表 2, 图 3)。在 5 例伴有错配修复缺陷 (所有 IHC 染色均为 MLH1/PMS2 缺失, 1 例同时有 MSH6 F1088fs\*2 突变) 子宫内膜样癌中, 无一例同时存在 *TP53* 或 *POLE* 突变。

IHC 和 NGS 之间的总体一致率为 100% (43/43), 存在异常 p53 免疫组化模式对于检测 *TP53* 突变具有 100% 的特异性和 100% 的灵敏度。在 p53 异常表达的 35 例肿瘤中, 最常见的是弥漫细胞核过表达, 占 69% (24/35), 其次是细胞质染色, 占比 17% (6/35), 完全缺失 (无) 染色的占 14% (5/35)。

## 讨论

染色体 17p13.1 上 *TP53* 基因的体细胞突变是人类癌症中最常见的突变, 在所有 ECs 中突变率高达 28%<sup>[17-19]</sup>。虽然 NGS 是检测 *TP53* 突变最可靠的方法, 但 p53 免疫组化是一种经济且更可行的替代标记物, 且检测周期更短。此外, p53 免疫组化可以在较小的活检标本上进行, 其判读相对简单且可重复性强<sup>[13, 14, 20]</sup>。由于 ECs 的诊断和分型随着分子亚型的整合而不断发展, 因此鼓励按照国家综合癌症网络 (NCCN) 指南, 对其 *POLE* 突变、MMR/MSI 和 p53 位点进行评估, 来完善组织学诊断<sup>[21]</sup>。分子分型在预测临床预后和治疗反应方面也显示出重要性。新数据表明, *POLE* 突变的 ECs 患者预后良好<sup>[22]</sup>, 无论是否同时存在 *TP53* 突变<sup>[23]</sup>, 患者可免于辅助化疗, 而 MMR 缺陷的 ECs 患者可能受益于放疗而非化疗<sup>[24, 25]</sup>。重要的是, 基于一项高级别子宫内膜癌 (PORTEC-3) 随机辅助放化疗与单独放疗的临床试验后分析表明, 无论肿瘤分期或组织学亚型如何, 异常 p53 表达

*/TP53* 突变能够预测子 ECs 患者对辅助化疗的反应<sup>[24]</sup>。另一项近期研究也表明, 与 p53 免疫组化野生型模式相比, 伴异常 p53 免疫组化模式的 EECs (子宫内膜样癌) 和 ESCs (子宫内膜浆液性癌) 预示着不良的后果, 而 p53 异常 EECs 和 ESCs 之间没有显著的生存差异, 并且 p53 异常的 EEC 患者相对于 p53 野生型的 EEC 患者预后更差<sup>[26]</sup>。然而在另一项大型研究中发现了与上述相反的观点, ESC 患者的无病生存率比 *TP53* 突变的其他组织类型 EC 患者更低<sup>[27]</sup>, 这凸显了目前关于 EC 形态学分类与单纯分子分类的意义存在争议。

先前的研究也表明, p53 免疫组化染色模式可以预测 *TP53* 突变的类型。由于野生型 p53 蛋白的半衰期较短, 因此野生型免疫组化模式分布从少量、斑片细胞核阳性, 到大多数细胞核不同强度的染色<sup>[28]</sup>。另一方面, *TP53* 错义突变导致半衰期较长的异常 p53 蛋白聚集于细胞核内, 通过免疫组化染色显示较强的弥漫性核过表达, 而 p53 表达的完全缺失 (无表达) 通常是由无义突变或移码截短突变引起的<sup>[14, 29-33]</sup>。然而, 野生型 p53 染色在 HGSOE (人高级别浆液性卵巢癌) 中也与截短 *TP53* 突变相关, 导致翻译了截短的蛋白<sup>[10, 11, 34]</sup>。值得注意的是, 后一种模式也可能具有预后意义, 因为与携带错义 *TP53* 突变的肿瘤相比, 完全缺失表达已被证明在其他类型的肿瘤中预后更差<sup>[35, 37]</sup>。另一方面, 在 HGSOE 涉及核定位结构域与其他结构域的 *TP53* 突变之间没有观察到有预后差异<sup>[38]</sup>。

在本研究中, 通过使用商业化 NGS 组合, 我们探索了进一步建立 p53 免疫组化作为准确预测 ECs 中 *TP53* 突变状态替代标记物的有效性。我们将测序结果与 43 例高级别 ECs 的 p53 免疫组化结果进行了比较, 发现在浆液性癌成分的肿

**表1. 不同子宫内膜癌组织学类型中 p53 IHC 及 NGS 检测 *TP53* 突变状态**

组织类型	总计 (n)	野生型 (n)	弥漫性核 (n)	完全缺失 (n)	细胞质 (n)	NGS- <i>TP53</i> 突变 (n)	%IHC-NGS 一致率
子宫内膜样	10	8	0	2	0	2	100
癌肉瘤伴浆液性成分	4	0	2	1	1	4	100
混合性癌伴浆液性成分	9	0	9	0	0	9	100
浆液性	20	0	13	2	5	20	100
总计	43	8	24	5	6	35	100

表2. p53 IHC 模式和 TP53 突变类型间相关性

TP53 突变	突变类型	肿瘤例数 (n) 和组织类型	p53 IHC 模式
c.96+2T>G <sup>†</sup>	剪接位点	1, 混合性癌	弥漫核
c.97-1G>A	剪接位点	1, 子宫内膜样癌	完全缺失
R110L	错义	1, 混合性癌	弥漫核
S127P	错义	1, 浆液性癌	细胞质
V157F	错义	2, 均为浆液性癌	细胞质
V157F <sup>†</sup>	错义	1, 混合性癌	弥漫核
R175H	错义	3, 2 浆液性癌和 1 混合性癌	弥漫核
C176F	错义	1, 浆液性癌	弥漫核
Q192*	无义	1, 癌肉瘤	完全缺失
L194F	错义	1, 混合性癌	弥漫核
D208fs*7	移码缺失	1, 子宫内膜样癌	完全缺失
R213*	无义	1, 浆液性癌	完全缺失
R213L	错义	1, 癌肉瘤	弥漫核
H214fs*7	移码缺失	1, 浆液性癌	完全缺失
Y220C	错义	2, 浆液性癌	弥漫核
Y236C	错义	1, 混合性癌	弥漫核
M237I	错义	1, 浆液性癌	弥漫核
S241Y	错义	2, 浆液性癌和混合性癌	弥漫核
G245V	错义	1, 浆液性癌	弥漫核
R248W	错义	2, 均为混合性癌	弥漫核
R249M	错义	1, 混合性癌	弥漫核
E258D	错义	1, 浆液性癌	弥漫核
R273H	错义	1, 浆液性癌	弥漫核
R273C	错义	1, 浆液性癌	弥漫核
C275G	错义	1, 癌肉瘤	弥漫核
C275F	错义	1, 浆液性癌	弥漫核
R280S	错义	1, 癌肉瘤	细胞质
E339*	无义	2, 均为浆液性癌	细胞质
376-2A>G	剪接位点	1, 浆液性癌	弥漫核

<sup>†</sup> 一个肿瘤 (混合性浆液性和透明细胞癌) 有 2 个 TP53 突变 (96+2T>G 和 V157F) 并显示弥漫核 p53 蛋白表达

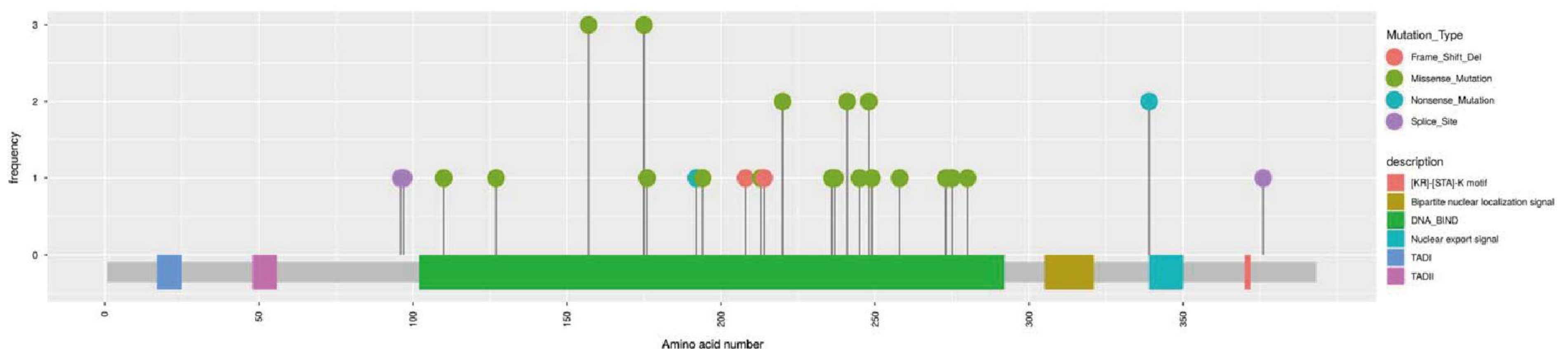


图1.35 例肿瘤 TP53 的突变频率及位点, 突变类型用不同颜色的圆点表示: 橙色-移码突变; 绿色-错义突变; 蓝绿色-无义突变; 紫色-剪接位点。

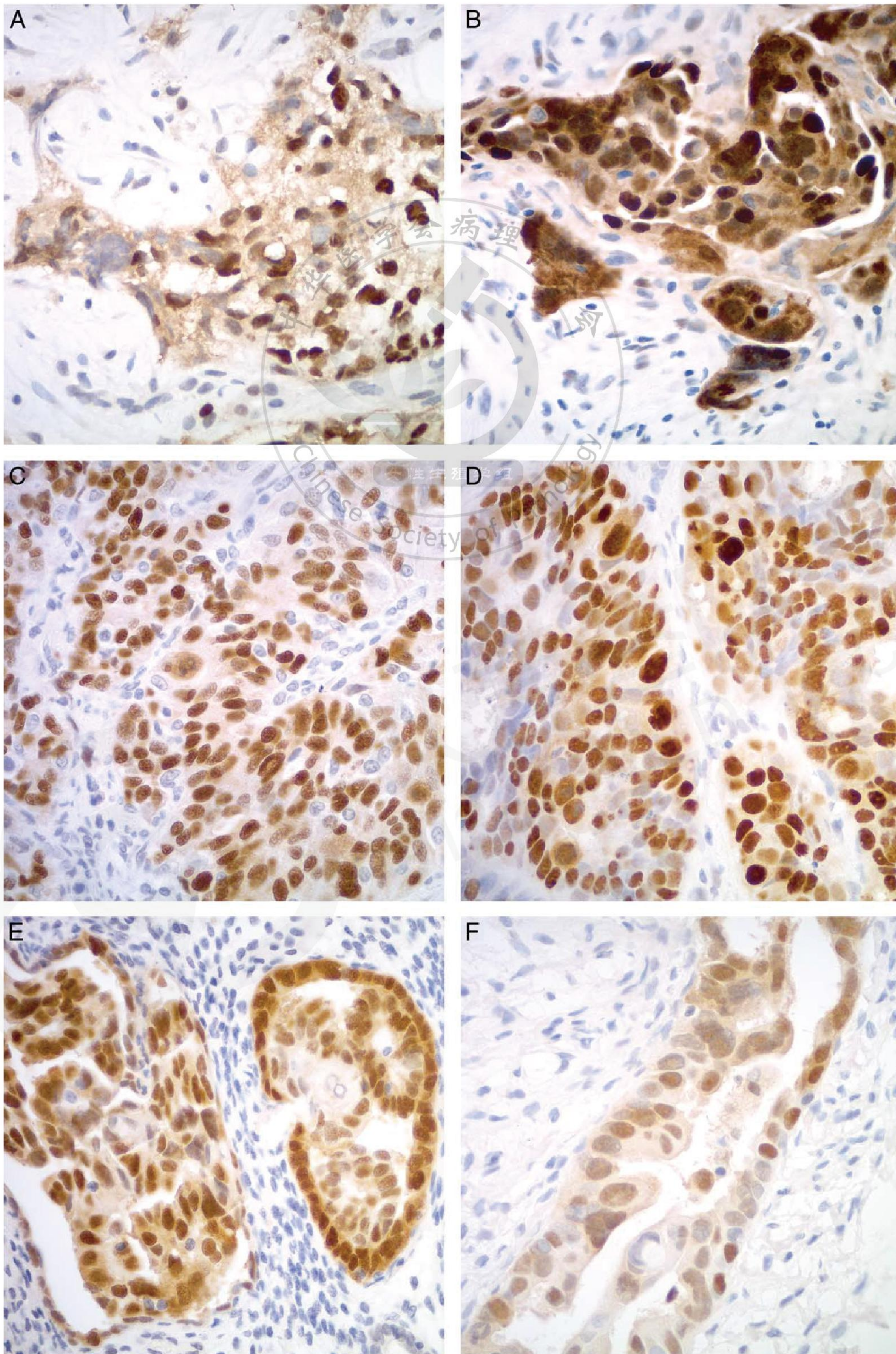
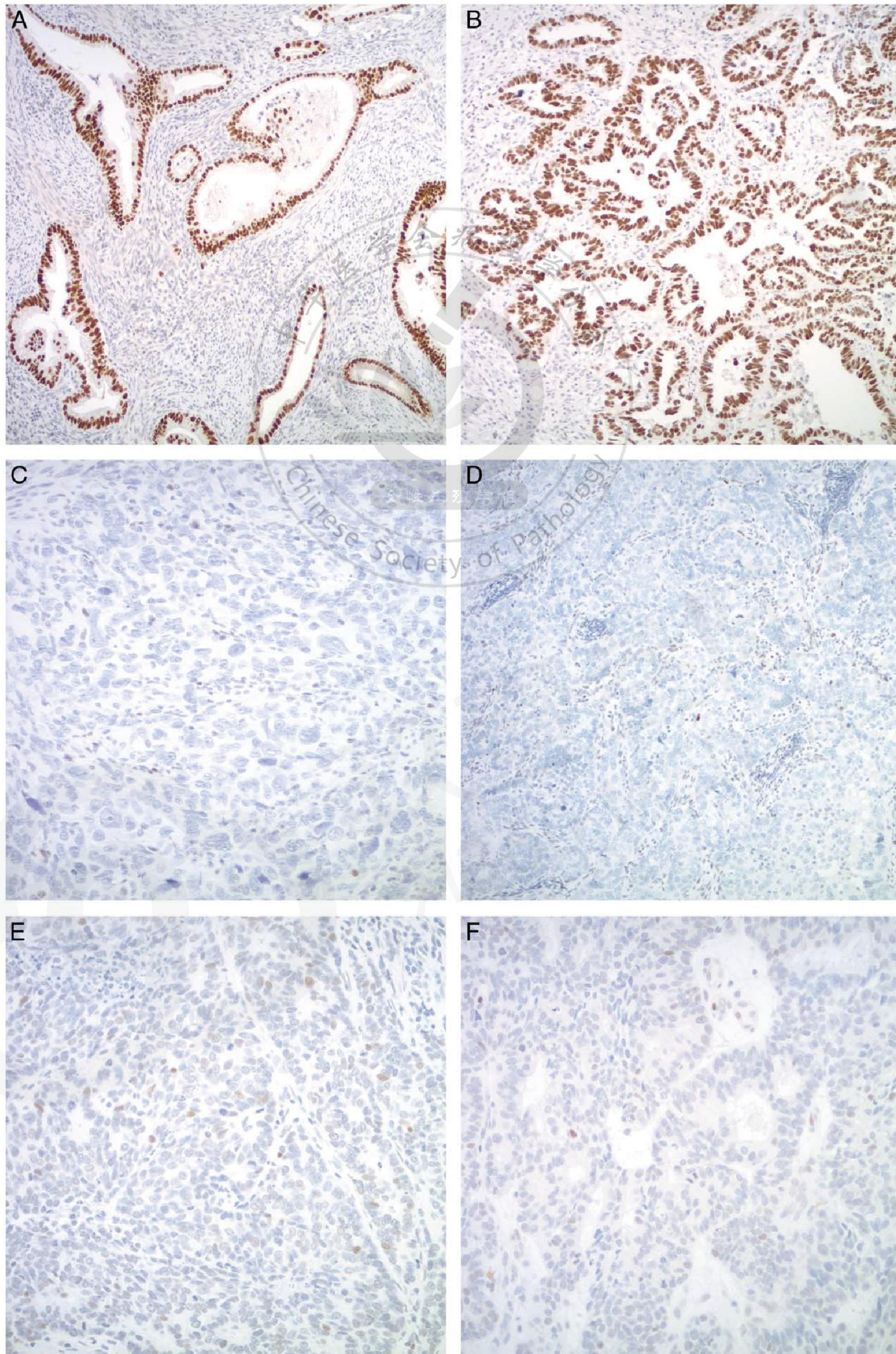


图2.6 例肿瘤细胞质 p53 染色模式。(A, B) 2 例子宫内膜浆液性癌伴 V157F 处 *TP53* 错义突变; (C) 子宫内膜浆液性癌 S127P 处 *TP53* 错义突变; (D) 伴有浆液性癌成分的癌肉瘤在 R280S 处有 *TP53* 错义突变; (E, F) 2 例子宫内膜浆液性癌 E339\* 处 *TP53* 无义突变。



**图3.**子宫内膜癌中代表性的 p53 免疫组化染色模式。(A) 混合性子宫内膜癌的浆液性成分 p53 弥漫性核过表达, NGS 检测 R248W 处 *TP53* 错义突变; (B) 混合性子宫内膜癌中浆液性成分弥漫性核 p53 过表达, 携带 2 个 *TP53* 突变: c.96+2T>G 剪接位点和 V157F 错义突变; (C) 癌肉瘤伴无义提前截短突变 (Q192\*), p53 表达完全缺失 (无表达); (D) 浆液性癌伴无义突变 (R213\*), p53 表达完全缺失 (无表达); (C, D: 注意散在的阳性间质细胞和淋巴细胞核, 作为内部对照); (E, F) 高级别子宫内膜样癌中不均一的、斑片状核表达野生型 p53 免疫染色模式, NGS 检测无 *TP53* 突变。

瘤和低分化 G3 子宫内膜样癌中，二者结果完全一致 (100%)，证实了 p53 免疫组化是评估 ECs 中 *TP53* 突变的可靠替代方法。换句话说，在我们的研究中，异常的 p53 免疫组化染色模式对检测 *TP53* 基因突变具有 100% 的特异性和 100% 的敏感性，高于之前在两个最大的 EC 研究中观察到的结果<sup>[13, 39]</sup>。Singh 等人<sup>[13]</sup>报道在 168 例 ECs 中 p53 IHC 与 *TP53* 突变的总体一致率为 92.3%，排除 MMR 缺陷和 *POLE* 突变肿瘤后的总体一致率为 95.1%，而在 PORTEC-3 试验的 344 例 ECs 中 p53 IHC 的总体一致率为 90.7%，敏感性为 83.6%，特异性为 94.3%<sup>[39]</sup>。后一项研究还报道，在排除 *POLE* 突变和 MMR 缺陷肿瘤后，一致率增加到 94.5%，敏感性和特异性分别增加到 95.0% 和 94.1%<sup>[39]</sup>。p53 IHC 和测序结果不一致的可能解释包括肿瘤细胞含量低，或 NGS 平台及其覆盖深度的差异导致未检测到 *TP53* 突变。此外，*TP53* 突变导致终止密码子延迟可能引起 C 末端截短无功能 p53 蛋白的表达而出现假阴性（如野生型）IHC 结果<sup>[40]</sup>。也有人提出了非编码调控区改变的潜在作用，在没有 *TP53* 突变的情况下导致 p53 表达缺失<sup>[13]</sup>。在本研究中，没有肿瘤显示出 p53 亚克隆异常表达，只有 1 个肿瘤携带 *POLE* 突变，5 个肿瘤存在 MMR 缺陷，所有这些肿瘤都显示出 p53 IHC 和 NGS 结果一致。*POLE* 突变涉及外切酶结构域 (P286R)，肿瘤呈子宫内膜样和浆液样混合形态特征。值得注意的是，*POLE* 突变的 EC 基于形态学的分类是具有挑战性的，因为这些肿瘤通常是高级别的，可以显示出不确定的或浆液样的组织学特征。先前的研究 *POLE* 突变 ECs 也包括混合性子宫内膜样和浆液性癌和纯浆液性癌，尽管这些肿瘤与“真正的”ESC (*POLE* 野生型，MMR 非缺陷型) 相比有更好的临床结果<sup>[41, 42]</sup>。

在我们研究有 p53 异常表达模式的 35 例肿瘤中，最常见的染色模式是弥漫性核过表达，占 69% (24/35)，其次是细胞质染色，占 17% (6/35)，完全缺失 (无) 染色占 14% (5/35)。先前在 2.3% 的 HGSOE 中描述了异常的细胞质 p53 IHC 表达，对应于干扰 *TP53* 核定位信号域的突变<sup>[10]</sup>。在 2 个最大的系列研究中，这种模式在 *TP53* 突变型 ECs 中的频率分别为 2.3% 和 5%<sup>[13, 39]</sup>。Rabban 等人<sup>[38]</sup>最近分析了 31 例伴有 *TP53* 影响核定位结构域突变的盆腔和 EC 患者的 p53 表达情况，在 100% 的具有核定位结构域突变的肿瘤中，以及分别在 33% 具有四聚体结构域突变和 44% 具有核输出信号突变的肿瘤中都发现了异常细胞质 p53 染色。有趣

的是，其中一例盆腔高级别浆液性癌与我们的 2 个病例在四聚体结构域有相同的 *TP53* 突变 (p.E339\*)，但表现出不同的 p53 IHC 模式：即完全缺失染色 (无染色) 型，而在本研究中，这两例肿瘤均为细胞质染色。我们还观察到 4 例在 DNA 结合域 (2 例为 V157F，1 例为 S127P 和 R280S) 有错义突变的肿瘤显示细胞质 p53 表达模式，由于对存在细胞质 p53 染色模式的意识和关注的增加，和公认的 p53 IHC 存在实验室间差异，在判读和区分细胞质染色模式和异常核 p53 过表达之间有差别并不意外。

在最近的研究中，对异常细胞质 p53 表达的定义有所不同。Kobel 等人<sup>[10, 14]</sup>在 HGSOE 中定义这种模式为无细胞核过表达或有不同程度的核表达的细胞质染色，但对核染色没有特定的%阈值，并且在随后的 ECs 研究中使用了类似的定义<sup>[13]</sup>：存在不均一的弱的弥漫性核免疫反应的显著细胞质染色。在原位和浸润性外阴鳞状细胞癌已经报道的细胞质 p53 染色模式被描述为：存在阳性内对照的情况下，细胞质染色伴或不伴核染色<sup>[43]</sup>。最近的一些研究提供了这种染色模式的附加标准，将细胞质 p53 表达的肿瘤中强核染色比例限制在 80% 以下<sup>[38, 40]</sup>。然而，异常细胞质 p53 染色模式的诊断识别和判断可能相当具有挑战性。弱细胞质染色伴不均一核染色可作为非特异性背景，不予以考虑，因此判读为野生型 p53 染色结果。弥漫性核过表达和细胞质染色模式之间的区别，特别是在有强的细胞质 p53 表达与细胞核染色重叠或者在 80% 的肿瘤细胞中存在核内强表达时，也可能存在问题。虽然先前的研究强调细胞质染色模式与涉及核定位和四聚体结构域的 *TP53* 突变之间的相关性，但在我们的研究中，具有这种模式的 6 例肿瘤中有 4 例存在涉及 DNA 结合域的 *TP53* 突变。同样，先前在涉及 DNA 结合域的 *TP53* 移码缺失 (p.G266Dfs) 的 EC 中也报道了细胞质 p53 IHC 模式<sup>[13]</sup>。推测可能由于异常 p53 蛋白的构象改变或翻译后修饰导致，存在细胞质定位的其他机制 (除涉及核定位域的突变以外)<sup>[44]</sup>。我们研究发现相同的 *TP53* 突变能导致不同的 p53 IHC 模式，这进一步支持了这一理论：我们的队列中有 2 例四聚体结构域携带无义突变 (p.E339\*) 肿瘤，表现出细胞质染色模式，而其他研究报告了相同突变相关的无染色模式<sup>[38]</sup>。此外，我们在 2 例 V157F 错义突变的肿瘤中观察到细胞质 p53 染色模式，而另一例含有 2 个 *TP53* 突变-V157F 和 c.96+2T>G 的肿瘤，显示 p53 弥漫性核过表达。

总之，我们的研究支持实际应用 p53 IHC 可以替代 ECs

中的 NGS 检测 TP53 突变状态, 因为我们观察到两种检测方法之间完美的一致性。应该回顾和复查商业化的 NGS 检查结果 (如果具有此项检查), 并纳入到整合诊断中。未来的研究有必要探究不同的 p53 染色模式和不同 TP53 突变类型和位在 ECs 中潜在的诊断、预后和治疗意义。

### 参考文献

1. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013;129:277-84.
2. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology* 2013;62:111-23.
3. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-15.
5. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29:1180-8.
6. Yano M, Ito K, Yabuno A, et al. Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* 2019;32:1023-31.
7. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer: a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015;28:836-44.
8. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113:299-310.
9. Buza N. Immunohistochemistry in gynecologic carcinomas: Practical update with diagnostic and clinical considerations based on the 2020 WHO classification of tumors. *Semin Diagn Pathol* 2022;39:58-77.
10. Kobel M, Piskorz AM, Lee S, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2016;2:247-58.
11. Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol* 2011;24:1248-53.
12. Kortekaas KE, Solleveld-Westerink N, Tessier-Cloutier B, et al. Performance of the pattern-based interpretation of p53 immunohistochemistry as a surrogate for TP53 mutations in vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2020;77:92-9.
13. Singh N, Piskorz A, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol* 2019;250:336-45.
14. Kobel M, Ronnett BM, Singh N, et al. Interpretation of P53 immunohistochemistry in endometrial carcinomas: toward increased reproducibility. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S123-31.
15. de Andrade KC, Lee EE, Tookmanian EM, et al. The TP53 database: transition from the International Agency for Research on Cancer to the US National Cancer Institute. *Cell Death Differ* 2022;29:1071-3.
16. Zhang W, Wang C, Zhang X. Mutplot: an easy-to-use online tool for plotting complex mutation data with flexibility. *PLoS One* 2019;14:e0215838.
17. Schultheis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, et al. TP53 mutational spectrum in endometrioid and serous endometrial cancers. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:289-300.
18. Bennett WP, Hollstein MC, Hsu IC, et al. Mutational spectra and immunohistochemical analyses of p53 in human cancers. *Chest* 1992;101:19S-20S.
19. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991;253:49-53.
20. Cole AJ, Dwight T, Gill AJ, et al. Assessing mutant p53 in primary high-grade serous ovarian cancer



- using immunohistochemistry and massively parallel sequencing. *Sci Rep* 2016;6:26191.
21. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:170–99.
  22. Meng B, Hoang LN, McIntyre JB, et al. POLE exonuclease domain mutation predicts long progression-free survival in grade 3 endometrioid carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2014;134:15–9.
  23. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol* 2015;28:505–14.
  24. Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020;38:3388–97.
  25. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol* 2018;244:538–49.
  26. Brett MA, Atenafu EG, Singh N, et al. Equivalent survival of p53 mutated endometrial endometrioid carcinoma grade 3 and endometrial serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:116–23.
  27. Momeni-Boroujeni A, Dahoud W, Vanderbilt CM, et al. Clinicopathologic and genomic analysis of TP53-mutated endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2021;27:2613–23.
  28. Rogel A, Popliker M, Webb CG, et al. p53 cellular tumor antigen: analysis of mRNA levels in normal adult tissues, embryos, and tumors. *Mol Cell Biol* 1985;5:2851–5.
  29. Guedes LB, Almutairi F, Haffner MC, et al. Analytic, preanalytic, and clinical validation of p53 IHC for detection of TP53 missense mutation in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:4693–703.
  30. Takami H, Yoshida A, Fukushima S, et al. Revisiting TP53 mutations and immunohistochemistry—a comparative study in 157 diffuse gliomas. *Brain Pathol* 2015;25:256–65.
  31. Tashiro H, Isacson C, Levine R, et al. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 1997;150:177–85.
  32. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, et al. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000;88:814–24.
  33. Chiang S, Soslow RA. Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2014;31:205–15.
  34. Kobel M, Reuss A, du Bois A, et al. The biological and clinical value of p53 expression in pelvic high-grade serous carcinomas. *J Pathol* 2010;222:191–8.
  35. Lindenbergh-van der Plas M, Brakenhoff RH, Kuik DJ, et al. Prognostic significance of truncating TP53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:3733–41.
  36. Omura G, Ando M, Ebihara Y, et al. The prognostic value of TP53 mutations in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2017;17:898.
  37. Hashimoto T, Tokuchi Y, Hayashi M, et al. p53 null mutations undetected by immunohistochemical staining predict a poor outcome with early-stage non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res* 1999;59:5572–7.
  38. Rabban JT, Garg K, Ladwig NR, et al. Cytoplasmic pattern p53 immunoexpression in pelvic and endometrial carcinomas with TP53 mutation involving nuclear localization domains: an uncommon but potential diagnostic pitfall with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2021;45:1441–51.
  39. Vermij L, Leon-Castillo A, Singh N, et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Mod Pathol* 2022;35:1475–83.

40. Kobel M, Kang EY. The many uses of p53 immunohistochemistry in gynecological pathology: proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:32–40.
41. Conlon N, Da Cruz Paula A, Ashley CW, et al. Endometrial carcinomas with a “serous” component in young women are enriched for DNA mismatch repair deficiency, Lynch syndrome, and POLE exonuclease domain mutations. *Am J Surg Pathol* 2020;44:641–8.
42. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al. Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Clin Cancer Res* 2016;22:2865–73.
43. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol* 2020;33:1595–605.
44. Komlodi-Pasztor E, Trostel S, Sackett D, et al. Impaired p53 binding to importin: a novel mechanism of cytoplasmic sequestration identified in oxaliplatin-resistant cells. *Oncogene* 2009;28:3111–20.