

·基础研究·

二代测序在子宫内膜癌分子分型的临床应用

刘叶¹, 刘小云¹, 颜淑梅², 龙亚康¹, 王海云³, 王芳¹

(1. 中山大学肿瘤防治中心分子诊断科, 广东广州 510060; 2. 中山大学肿瘤防治中心病理科, 广东广州 510060;
3. 广州市妇女儿童医疗中心病理科, 广东广州 510623)

摘要:【目的】为了探索杂交捕获二代测序技术在子宫内膜癌分子亚型的临床应用。【方法】收集中山大学附属肿瘤医院经病理确诊的子宫内膜癌 112 例, 均进行基于 1 021 个基因 panel 的杂交捕获二代测序检测, 分析各分子亚型的分子变异谱及与临床病理特征之间的关系。【结果】DNA 聚合酶 ϵ (*POLE*) 突变型 8 例 (7.1%), 错配修复功能缺陷型 34 例 (30.4%), *TP53* 突变型 26 例 (23.2%), 非特异性分子谱型 44 例 (39.3%), 4 个亚型肿瘤突变负荷中位数分别为 252.0、38.4、5.8 及 5.4 Muts/Mb。子宫内膜癌各分子亚型之间与患者临床分期、肌层浸润深度及是否有脉管内癌栓与淋巴结转移等临床病理特征无统计学差异。*PTEN* (75.5%)、*PIK3CA* (66.7%)、*ARID1A* (55.9%)、*TP53* (40.2%)、*NFI* (29.4%) 为子宫内膜癌最常见的突变。【结论】对子宫内膜癌进行二代测序, 可同时获悉其分子分型各项指标, 有效筛查 Lynch 综合征、各亚型分子变异谱, 为免疫治疗及靶向治疗提供指导, 并有助于分子遗传特征的进一步积累及探索。

关键词: 二代测序; 子宫内膜癌; 分子分型; 临床应用

中图分类号: R73

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2023)02-0217-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0205

Clinical Application of the Next Generation Sequencing for Molecular Classification in Endometrial Carcinomas

LIU Ye¹, LIU Xiao-yun¹, YAN Shu-mei², LONG Ya-kang¹, WANG Hai-yun³, WANG Fang¹

(1. Department of Molecular Diagnostics, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; 2. Department of Pathology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; 3. Department of Pathology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China)

Correspondence to: WANG Fang; E-mail: wangfang@sysucc.org.cn

Abstract:【Objective】To explore the clinical application of molecular classification in endometrial cancers with the next generation sequencing (NGS).【Methods】Totally 112 cases of endometrial carcinoma diagnosed by pathology in The Sun Yat-sen University Cancer Center were collected. All of them were tested by hybridized-capture second-generation sequencing based on 1,021 gene panel. The molecular variation spectrum of each subtype and its relationship between the clinicopathological features were analyzed.【Results】The cases were distributed as follows: 8 (7.1%) *POLE* mutation, 34 (30.4%) mismatch repair deficient, 26 (23.2%) *TP53* mutation, 44 (39.3%) non-specific molecular profile. The median tumor mutation burden was respectively 252.0, 38.4, 5.8 and 5.4 Muts/Mb. There were no significantly differences among four subtypes in clinicopathological features such as age, histological grade, lymph node metastasis and clinical stage. *PTEN* (75.5%), *PIK3CA* (66.7%), *ARID1A* (55.9%), *TP53* (40.2%), *NFI* (29.4%) were the most common mutations in endometrial cancers.【Conclusions】The utilization of NGS in endometrial cancers can simultaneously identify molecular subgroups, screen Lynch syndrome and obtain molecular variation spectrum, which can provide guidance for immunothera-

收稿日期: 2022-11-16

基金项目: 国家自然科学基金(8160246); 广东省自然科学基金(2020A1515010313)

作者简介: 刘叶, 硕士生, 研究方向: 肿瘤分子病理; E-mail: liuye@sysucc.org.cn; 王芳, 通信作者, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤分子病理; E-mail: wangfang@sysucc.org.cn

py and targeted therapy, contribute to further accumulation and exploration of molecular genetic characteristics.

Key words: the next generation sequencing; endometrial carcinomas; molecular classification; clinical application

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2023, 44(2):217-223]

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是最常见的妇科肿瘤之一^[1],其全球发病率为2.2%,死亡率为1%;2020年我国子宫内膜癌新发病例81 964例,居女性生殖系统恶性肿瘤第二位^[1-2]。传统的EC分类以组织学特征为基线,分为子宫内膜样腺癌、浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌等。2013年,癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)综合多组学特征,拉开了EC分子分型的序幕^[3]。考虑到临床的实用性,不同组织机构不断完善并整合统一了4种分子分型的命名及筛选路径:POLE突变型/超突变型(POLE mutation/ultramutation, POLE mut)、错配修复功能缺陷型(mismatch repair deficient, MMRd)、TP53突变型(p53 abnormality, p53 abn)、非特异性分子谱型(non-specific molecular profile, NSMP)^[4-7]。本研究采用二代测序(the next generation sequencing, NGS)对112例经病理确诊的EC患者进行基因检测,分析不同分子亚型EC之间的临床病理特征及分子变异谱,进一步阐明NGS在子宫内膜癌分子分型中的临床应用价值。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

收集2019年9月至2021年10月中山大学附属肿瘤医院收治的EC病例112例。依据第5版WHO女性生殖系统肿瘤组织学分类及2018年子宫内膜癌FIGO指南进行分级、分期^[8-9]。本研究经过中山大学肿瘤防治中心伦理委员会批准(审批号:B2020-344-01),已获得患者知情同意。

1.2 二代测序

采用福尔马林固定石蜡包埋的肿瘤组织,富集肿瘤细胞;对照H&E切片标记肿瘤组织,从白片相应区域刮取组织置于EP管中;使用QIAamp DNA FFPE组织试剂盒(Qiagen, Hilden, Germany)提取基因组DNA。靶向捕获二代测序检测使用北京吉因加科技有限公司的泛癌种检测试剂盒,探针覆盖了1021个癌症相关基因的1.1 Mbp基因组序列。测序在Geneplus2000(吉因加,北京)测序系统上进

行,具有2×100 bp配对末端读数。具体步骤参照试剂盒说明书,配对的患者外周血或无癌组织作为对照。序列数据分析使用BWA18(版本0.7.12-r1039)与参考人类基因组(hg38)对比读数。单核苷酸变异和小片段插入缺失通过MuTect19(版本1.1.4)鉴定。体细胞突变通过变异等位基因分数≥2%和至少5个高质量读数(Phred评分≥30)来鉴定。使用ANNOVAR20软件将突变注释到基因上。

1.3 判 读

POLE突变位点参照表1^[10]。MMR胚系突变的分类根据美国医学遗传学和基因组学学院(the American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)发布的指南^[11],将携带疑似致病突变及致病突变的病例用于后续MMR胚系致病突变的分析。TP53致病性分类根据IARC TP53数据库(<http://www.iarc.fr/p53>)。

表1 已报道的POLE致病性突变

Table 1 Pathogenic POLE EDM

Protein change	Nucleotide substitution	Exon
P286R	c.857C>G	9
V411L	c.1231G>T/C	13
S297F	c.890C>T	9
A456P	c.1366G>C	14
S459F	c.1376C>T	14
F367S	c.1100T>C	11
M295R	c.884T>G	9
D368Y	c.1102G>T	11
L424I	c.1270C>A	13
P436R	c.1307C>G	13
M444K	c.1331T>A	13

1.4 统计学分析

采用SPSS25.0软件进行统计学分析。不符合正态分布者以中位数(范围)表示;计数资料以例数和百分率表示。各亚型与临床病理参数(年龄、组织学类型、分期、淋巴脉管内浸润等)之间的相关性

采用 χ^2 或 Fisher 精确概率检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征

本研究纳入的 112 例 EC 病例, 中位年龄 54 (28~79) 岁。依据第 5 版 WHO 女性生殖系统肿瘤组织学分类, 子宫内膜样腺癌 90 例 (80.4%)、浆液性癌 16 例 (14.3%)、去分化癌 5 例 (4.5%)、小细胞神经内分泌癌 1 例 (0.9%)。子宫内膜样腺癌中, FIGO1 级 10 例 (11.1%), FIGO2 级 40 例 (44.4%), FIGO3 级 62 例 (44.4%)。全组病例的临床病理特征见表 2。

2.2 分子亚型特征

2.2.1 POLE 突变型 8 例 19 例 (17.0%) EC 检出 *POLE* 突变, 共有 34 个突变位点, 其中热点突变 (图 1) 共 8 例 (7.1%), 分别为 P286R 及 V411L 各 3 例 (37.5%)、S456F 及 S459F 各 1 例 (12.5%)。这 8 例归为 *POLE* mut 型, 肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 中位数为 252.0 Muts/Mb (范围: 89.3~323.5 Muts/Mb), 中位年龄 52.5 岁 (范围: 34~57 岁), 3 例为 I 期, 4 例可见脉管内癌栓, 2 例伴有盆腔淋巴结转移。组织学上, 6 例为 G3 子宫内膜样腺癌, 镜下肿瘤多呈实性分布, 细胞异型性明显, 核分裂像易见, 肿瘤及间质内可见多量淋巴细胞浸润 (图 2A-C); 另 2 例为去分化癌。*POLE* mut 型中 3 例合并高度微卫星不稳定 (microsatellite instability

high, MSI-H) (MMR 均未见胚系致病突变)、2 例合并 *TP53* 突变。

此外, 携带 *POLE* 非热点突变共 11 例, TMB 中位数为 47.0 Muts/Mb (5.0~433.0 Muts/Mb), 其中 2 例位于 *POLE* 核酸外切酶区 (exonuclease domain of *POLE*, *POLE* EDM), 为 M359V 及 A288D, TMB 分别为 47.0 及 24.0 Muts/Mb, 均检出 MSI-H。此外, 另有 9 例突变位于非 *POLE* EDM, 7 例检出 MSI-H, 2 例检出 *TP53* 突变, 所以分别将其归入 MMRd 型及 p53 abn 型。TMB 在 *POLE* 热点突变、非热点突变与野生型之间存在显著差异 ($P < 0.001$)。

2.2.2 MMRd 型 34 例 其中 9 例可见 MMR 胚系致病/疑似致病突变, *MSH6* 3 例、*MLH1*、*MSH2* 及 *PMS2* 各 2 例。TMB 中位数为 37.0 Muts/Mb (范围: 11.5~433.0 Muts/Mb)。该组病例均为子宫内膜样腺癌, 15 例 (44.1%) 为 FIGO 3 级, 18 例 (52.9%) 可见深肌层浸润, 21 例 (61.8%) 可见脉管内癌栓, 肿瘤细胞周围可见密集的淋巴细胞浸润 (图 2D-F)。MMRd 型中 12 例合并 *TP53* 突变。

2.2.3 p53 abn 型 26 例 其中错义突变 18 例 (69.2%) 最多见, 其次为无义突变 6 例 (23.1%)、框移突变及剪切突变 (7.7%)。TMB 中位数为 5.8 Muts/Mb (1.0~13.4 Muts/Mb)。13 例 (81.3%) 浆液性癌及 12 例 (13.3%) 子宫内膜样腺癌可见 *TP53* 突变, 6 例 (50.0%) 为 FIGO 3 级, 另小细胞神经内分泌癌 1 例。15 例 (57.7%) 可见深肌层浸润, 15 例伴有脉管内癌栓, 13 例可见淋巴结转移, 19 例 (73.1%) 为 III 和 IV 期。

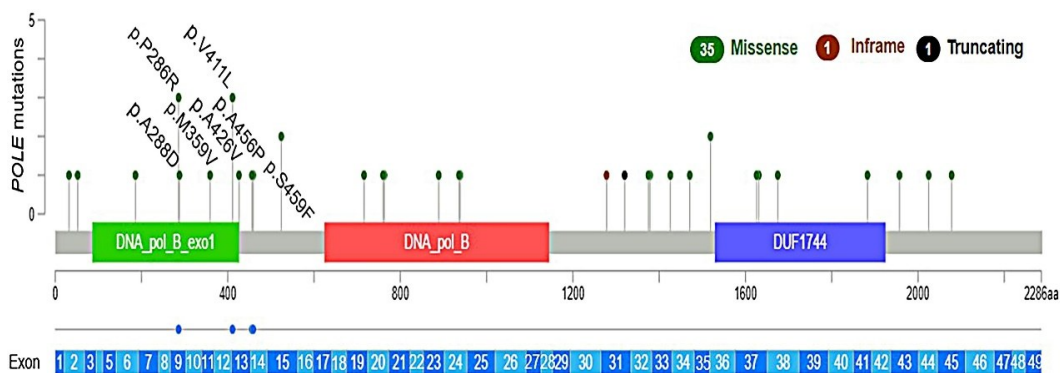


图 1 本组病例中 *POLE* 基因突变位点

Fig. 1 The mutation site of *POLE* in this cohort

表2 112例子宫内膜癌4种分子分型的临床病理特征
Table 2 Clinicopathological characteristics of four molecular subtypes in 112 EC patients [n(%)]

Items	Group				P
	<i>POLE</i> mut	MMRd	p53 abn	NSMP	
Age/year					0.017 ¹⁾
≤60	7(87.5)	26(76.5)	14(53.9)	38(86.4)	
>60	1(12.5)	8(23.5)	12(46.2)	6(13.6)	
Histological classification					0.000 ²⁾
Endometrioid carcinoma	6(75.0)	34(100.0)	12(46.2)	38(86.4)	
FIGO grade					0.813
G ₁	1(16.7)	2(5.9)	2(16.7)	5(13.2)	
G ₂	2(33.3)	17(50.0)	4(33.3)	17(44.7)	
G ₃	3(50.0)	15(44.1)	6(50.0)	16(42.1)	
Serous carcinoma	0(0.0)	0(0.0)	13(50.0)	3(6.8)	
Dedifferentiated carcinoma	2(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(6.8)	
Neuroendocrine carcinoma	0(0.0)	0(0.0)	1(3.9)	0(0.0)	
FIGO stage					0.233
I	3(37.5)	15(44.1)	7(26.9)	12(27.3)	
II	0(0.0)	5(14.7)	0(0.0)	3(6.8)	
III	4(50.0)	9(26.5)	10(38.5)	20(45.5)	
IV	1(12.5)	5(14.7)	9(34.6)	9(20.5)	
Myometrial invasion					0.974
≤1/2	4(50.0)	16(47.1)	11(42.3)	19(43.2)	
>1/2	4(50.0)	18(52.9)	15(57.7)	25(56.8)	
Vascular invasion					0.070
Yes	4(50.0)	21(61.8)	15(57.7)	15(34.1)	
No	4(50.0)	13(38.2)	11(42.3)	29(65.9)	
Lymphatic metastasis					0.173
Yes	2(25.0)	8(23.5)	13(50.0)	13(29.6)	
No	6(75.0)	26(76.5)	13(50.0)	31(70.4)	

POLE mut: *POLE* mutation/ultramutation; MMRd: mismatch repair deficient; p53 abn: p53 abnormality; NSMP: non-specific molecular profile; ¹⁾ $\chi^2=10.139$, $P=0.022$; ²⁾ Fisher's Exact Test, $P=0.000$.

2.2.4 NSMP型44例 TMB中位数为5.8 Muts/Mb (1.0~55.7 Muts/Mb)。大部分为子宫内膜样腺癌(86.4%, 38/44), 16例(42.1%)为FIGO 3级, 其中6例部分区域伴鳞状上皮化生(图2D-F); 此外可见少量为浆液性癌(6.8%)及去分化癌(6.8%)。15例(34.1%)可见脉管内癌栓, 13例(30.0%)伴有淋巴结转移, 65.9%为III和IV期。

EC各分子亚型之间, 肿瘤的浸润深度、脉管内癌栓、淋巴结转移及临床分期等临床病理参数差异

无统计学意义(表2)。

2.3 EC各分子亚型的变异谱特征

在整组病例中 *PTEN* (75.5%)、*PIK3CA* (66.7%)、*ARID1A* (55.9%)、*TP53* (40.2%)、*NF1* (29.4%)、*CTNNB1* (24.5%)、*KRAS* (23.5%) 为最常见的突变。在 *POLE* mut 病例中, 均存在 *ARID1A* 及 *PIK3CA* 突变, 且 75% 伴有 *PTEN*、*CTNNB1* 突变。p53 abn 型相对高频突变基因有 *PIK3CA* (50.0%)、*PTEN* (30.8%)、*ARID1A* (23.1%)、*FBXW7* (23.1%)、

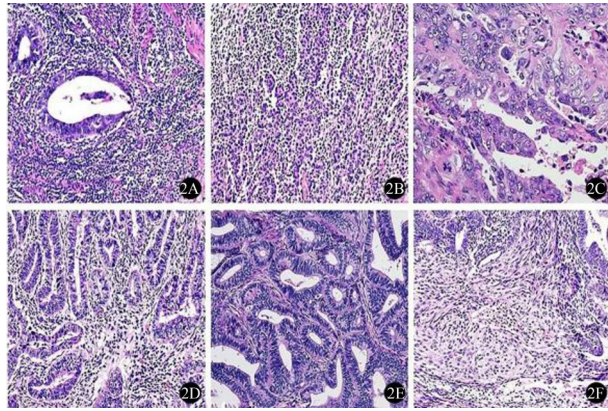


Fig. 2A-C *POLE*-mutated endometrioid carcinoma. Fig. 2A shows massive lymphocyte infiltration between neoplastic glands, HE 20×; Fig. 2B shows a large number of lymphocytes infiltration between solid component, HE 10×; Fig. 2C shows large bizarre nuclei, HE 40×. Fig. 2D-F endometrioid carcinoma without *POLE* mutation. Fig. 2D shows dense lymphocytic infiltration in MMRd endometrioid carcinoma, HE 20×. Fig. 2E shows rare lymphocytic infiltration in p53 abn endometrioid carcinoma, HE 20×. Fig. 2F shows squamous differentiation in endometrioid carcinoma, HE 4×.

图2 不同分子分型的子宫内膜样腺癌

Fig. 2 The endometrial endometrioid carcinoma with different molecular subtype

PPP2R1A (11.5%)。此外,4例(15.4%)可见 *ERBB2* 的拷贝数增加(免疫组化均显示HER2 3+),且均为浆液性癌。NSMP组突变率高的基因有 *P TEN* (68.2%)、*PIK3CA* (63.6%)、*ARID1A* (40.9%)、*KRAS* (27.3%)、*FBXW7* (11.4%)。此外,5例(11.4%)可见

CTNNB1 3号外显子突变(I35S、D32Y、S37Y、S37F、D32Y),且均为子宫内膜样腺癌(图3)。

3 讨论

POLE 具有校正活性的部分称为 *POLE* 核酸外切酶区 (*POLE* EDM),在 c.829~1440 位置,即 9~14 号外显子,能够识别并修复复制过程中的错配碱基。该区域变异将导致DNA聚合酶的校对能力下降,DNA复制出现错误的积累,是致瘤及超突变的重要因素^[12]。约7%至12%的EC *POLE* EDM发生突变^[3, 7, 13]。这一分子亚型的临床预后较好,无论组织类型、分级和分期。到目前为止,已经确定了 *POLE* 11种致病性变体(即热点突变)(表1)^[10],其中 P286R、V411L、S297F、A456P及S459F这五个热点突变覆盖95.3%的已知 *POLE* 致病变异位点。然而,对其他频率较低的 *POLE* 变体的分类仍具有挑战性。*POLE* 突变的检测没有免疫组化可以替代,因此,只能选用Sanger测序或NGS技术进行。在本组病例中,我们检测出 *POLE* 热点突变8例(7.1%),与文献报道一致。此外,3%~5% EC具有多重分子表型,即同时具有 *POLE* 超突变及MMRd和/或 *TP53* 突变^[14]。世界癌症基因组图谱报道5.2%~18.0%的 *POLE* 超突变EC患者可见MSI-H。有学者认为,MSI是 *POLE* 超突变导致MMR失活的结果,所以 *POLE* 超突变合并MSI的病例归为 *POLE*

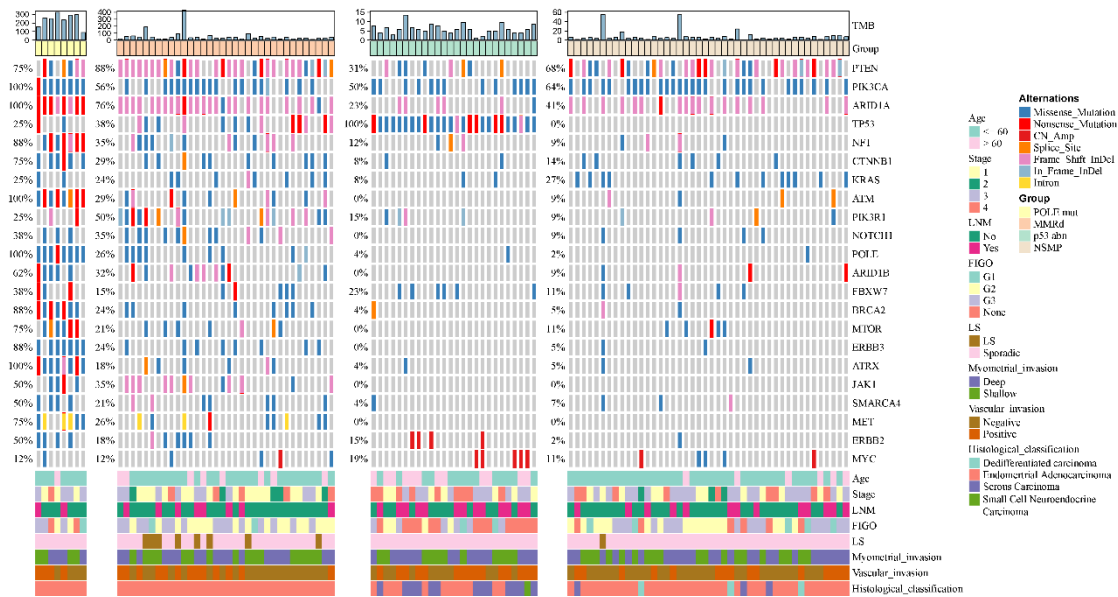


图3 本组病例中子宫内膜癌各分子亚型的分子变异谱
Fig. 3 The molecular characteristics of EC

mut^[12, 14]。在本组病例中,发现2例 *POLE* 热点突变合并 *TP53* 突变的病例。而目前分析已经发现在这类病例中 *TP53* 突变是肿瘤进展过程中 *POLE* mut 的继发事件,而非肿瘤发生的驱动事件,不影响良好的生物学行为及预后。即如果没有 *POLE* 突变的准确检测,则易被归为 *TP53* 突变亚型。有学者推测, *POLE* mut 及 MMRd 型预后好可能与其具有较高的肿瘤突变负荷相关,导致许多新的抗原表位暴露,从而造成局部免疫微环境改变,诱导杀伤性 T 细胞等免疫细胞浸润、启动抗癌程序,提高患者的预后^[15]。 *POLE* 基因编码的 DNA 聚合酶的校对功能、MMR 蛋白的 DNA 损伤修复作用,维持了 DNA 复制的高保真性; *POLE* mut 与 MMRd 时,基因复制的不稳定性增加,从而易继发 *TP53* 基因突变,但针对此机制需要更深入的研究。因此, *POLE* 致病位点的发现及准确报告以及 MMRd 的识别有助于临床预后的判断及免疫治疗疗效的预测^[3, 16-17]。

POLE EDM 发生热点突变和非热点突变的患者,5 年无复发生存率分别为 92.3% 及 76.2%, *POLE* EDM 非致病性突变与野生型患者 5 年无复发生存率相似^[10]。2021 年,Chen 等^[18] 发现携带 *POLE* non-EDM 突变的患者, TMB 低于 *POLE* EDM 组但高于野生组, CD8+T 细胞的浸润数量无显著差异,而且相较于野生型, *POLE* non-EDM 突变患者免疫抑制剂治疗可能有效。在我们的病例中,检出 *POLE* 非热点突变 11 例,其中 2 例 A288D 及 M359V 位于 EDM 区,且伴有 MMRd,因未见文献报告,经软件预测分别为可能致病及非致病性,但未能验证,归为 MMRd 型。余 9 例均位于 *POLE* non-EDM,由于随访时间不够,未能统计其预后信息。对于这类患者的分子分型及免疫治疗的预测,有待进一步探索。

TCGA 研究中^[3],高拷贝数组 *TP53* 突变发生比例约 92.0%,由此, *TP53* 突变成为该亚型的替代标记物,NGS 检测 *TP53* 基因突变应覆盖 *TP53* 基因所有外显子区及邻近剪切位点,发生除同义突变外的任何突变,提示 *TP53* 为突变状态。本组 EC 中,具有 *TP53* 突变的浆液性癌达 81.3%,此型侵袭性高、预后差^[3-4]。另可见 13.3% 的子宫内膜样腺癌也携带 *TP53* 突变,对于这部分子宫内膜样腺癌术后应重视辅助治疗方案。

NSMP 亚型在分子分型体系中占比约 40%,没有特定的分子标记,在分子和预后上的异质性显著,进一步寻找有效的指标有利于对 NSMP 亚型更加精准的分类。而 *CTNNB1* 基因 3 号外显子突变

已成为 NSMP 亚型中一个新的预后标记物^[19],我们的数据显示, NSMP 亚型中可见 11.4% 的病例携带 *CTNNB1* 的 3 号外显子错义突变。有研究报道, *CTNNB1* 野生型患者的预后与 *POLE* 突变型预后相似,而 *CTNNB1* 突变型患者的预后介于 *POLE* 突变型和 *TP53* 突变患者之间,与 MMRd 型预后相似^[6]。

除分子分型外,检测中我们发现 EC 中与靶向治疗可能密切相关的 *PIK3CA*、*PTEN*、*KRAS* 及 *FBXW7* 的突变^[20]。 *PIK3CA* 突变约占总病例数的 60.7%,随着 PIK3 抑制剂的获批,有望成为晚期 EC 联合治疗的一部分^[21]。

分子分型可能适用于所有子宫内膜癌亚型,但是目前与预后相关的研究中纳入的病例主要为子宫内膜样癌和浆液性癌,在少见组织学亚型中的报道尚少。本组病例中可见 3 例去分化癌,其中 2 例携带 *POLE* EDM 突变,4 例伴有 *ARID1A/SMARCA4* 功能失活性突变,有报道显示, *POLE* 超突变型的 SWI/SNF-deficient 去分化癌预后最好, NSMP 型中预后最差,在 MMRd 与 p53 abn 型中的临床病理特征尚无定论,因随访时间短,对于少见组织学亚型需更多的数据积累^[22-23]。

因 TCGA 采用的方法在日常临床工作中难以实施,第 5 版 WHO 推荐使用的改良的 *POLE* 突变加免疫组化替代标记物的分类方法已作为 TCGA 的替代方案。对于 *POLE* 突变, Sanger 测序敏感性低,检测过程无严格质控环节,医院自主检测普及度低,给目前国内推广 EC 分子分型带来了困难。相比而言,NGS 检测技术给 EC 相关的分子检测带来了更多的优势。首先可以实现分子分型的全面展示,NGS 检测敏感性高,可保证 *POLE* 的不漏检和 *TP53* 的突变位点的展示。第二,对于其他预后因子的检测,例如 *CTNNB1* 及 PPP2R1A^[24] 等,可作为进一步分层的指标;第三,对于可能出现的靶点的检测,如 *PIK3CA* 与 *KRAS* 等检测;第四,NGS 对于 MSI 的检测已与 PCR 法达到高度一致,在检测 MSI 同时,也有助于 MMR 胚系致病突变的发现及 Lynch 综合症的诊断。但是由于 NGS 需要样本多,周期较长及费用较高的缺点,在一定范围内也限制了其使用。

子宫内膜癌的分子分型结合临床病理学特征对子宫内膜癌提供了更准确的风险分层及临床指导。NGS 具有敏感性高及高通量等优势,可以尝试应用到子宫内膜癌精准诊疗及无特异性分子谱亚型的探索中。

参考文献

- [1] 王娜, 郭云峰, 宋立芹, 等. HE4、CA125及CA199在鉴别子宫内膜癌肌层浸润深度及病理分期中的临床应用价值[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(10): 1220-1225.
Wang N, Guo YF, Song LQ, et al. Clinical value of serum HE4, CA125 and CA199 in identifying the myometrial invasion depth and pathological stage of uterine corpus endometrial carcinoma [J]. J Chongqing Med Univ, 2022, 47(10): 1220-1225.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [J]. Nature, 2013, 497(7447): 67-73.
- [4] Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers[J]. Br J Cancer, 2015, 113(2): 299-310.
- [5] Talhouk A, McConechy M K, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer [J]. Cancer, 2017, 123(5): 802-813.
- [6] McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses [J]. J Pathol, 2018, 244(5): 538-549.
- [7] Casey L, POLESingh N., MMR, and MSI testing in endometrial cancer: proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 annual meeting[J]. Int J Gynecol Pathol, 2021, 40(1): 5-16.
- [8] Amant F, Mirza MR, Koskas M, et al. Cancer of the corpus uteri [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(S2): 37-50.
- [9] McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020)[J]. Histopathology, 2022, 80(5): 762-778.
- [10] Leon-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma[J]. J Pathol, 2020, 250(3): 323-335.
- [11] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [12] Rayner E, van Gool IC, Palles C, et al. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(2): 71-81.
- [13] 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[J]. Ann Oncol, 2018, 29(5): 1180-1188.
- [14] Leon-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas [J]. J Pathol, 2020, 250(3): 312-322.
- [15] 王蒙蒙, 张丽华. Pole基因在子宫内膜癌中的研究进展[J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28(7): 582-584.
Wang MM, Zhang LH. Research progress of Pole gene in endometrial cancer[J]. Chin J Diagn Pathol, 2021, 28(7): 582-584.
- [16] Imboden S, Nastic D, Ghaderi M, et al. Phenotype of POLE-mutated endometrial cancer [J]. PLoS One, 2019, 14(3): e214318.
- [17] Li Y, He Q, Li S, et al. POLE mutation characteristics in a Chinese cohort with endometrial carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 7305-7316.
- [18] Chen YX, Wang ZX, Yuan SQ, et al. POLE/POLD1 mutation in non-exonuclease domain matters for predicting efficacy of immune-checkpoint-inhibitor therapy[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(9): e524.
- [19] Liu Y, Patel L, Mills GB, et al. Clinical significance of CTNNB1 mutation and Wnt pathway activation in endometrioid endometrial carcinoma [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(9): dju245.
- [20] Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma [J]. Annu Rev Pathol, 2019, 14: 339-367.
- [21] Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2053-2064.
- [22] Kihara A, Amano Y, Matsubara D, et al. BRG1, INI1, and ARID1B deficiency in endometrial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of a large series from a single institution [J]. Am J Surg Pathol, 2020, 44(12): 1712-1724.
- [23] Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et al. Clinicopathological significance of TCGA classification and SWI/SNF proteins expression in undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinoma: A possible prognostic risk stratification [J]. Gynecol Oncol, 2021, 161(2): 629-635.
- [24] Hong JH, Cho HW, Ouh YT, et al. Genomic landscape of advanced endometrial cancer analyzed by targeted next-generation sequencing and the cancer genome atlas (TCGA) dataset [J]. J Gynecol Oncol, 2022, 33(3): e29.