

Histologic Appearance and Immunohistochemistry of DNA Mismatch Repair Protein and p53 in Endometrial Carcinosarcoma

Impact on Prognosis and Insights Into Tumorigenesis

Masayuki Saijo, MD, Keiichiro Nakamura, MD, PhD,* Naoyuki Ida, MD,* Atsuko Nasu, CT,†
Tadashi Yoshino, MD, PhD,‡ Hisashi Masuyama, MD, PhD,* and Hiroyuki Yanai, MD, PhD†*

卫美辰

2019.12.16

子宫癌肉瘤（Endometrial carcinosarcoma, ECS）

- 由高级别癌和肉瘤成分构成的双向分化性肿瘤。
- 约占子宫内膜恶性肿瘤的5%，与他莫昔芬治疗或长期无拮抗性雌激素治疗有关。也可能是盆腔放疗的长期并发症
- 一般见于绝经后女性，常表现为阴道出血。约 1/3 患者在诊断时已有子宫外扩散
- 组织病理学：高级别上皮和间叶成分紧密混合，可以其中任何一种为主要成分。两种成分一般有明确的分界，容易区分，但相互融合的现象也可见到。
 - 上皮成分以子宫内膜样癌或浆液性癌最常见，但也可为其他 Müllerian 上皮类型。
 - 间质成分多为非特异性高级别肉瘤，但 50%的病例可见到异源性成分，包括横纹肌肉瘤、软骨肉瘤，或更为罕见的骨肉瘤。罕见病例可出现神经外胚层分化。
 - 肿瘤常有深肌层浸润和淋巴管浸润。

子宫癌肉瘤（Endometrial carcinosarcoma, ECS）

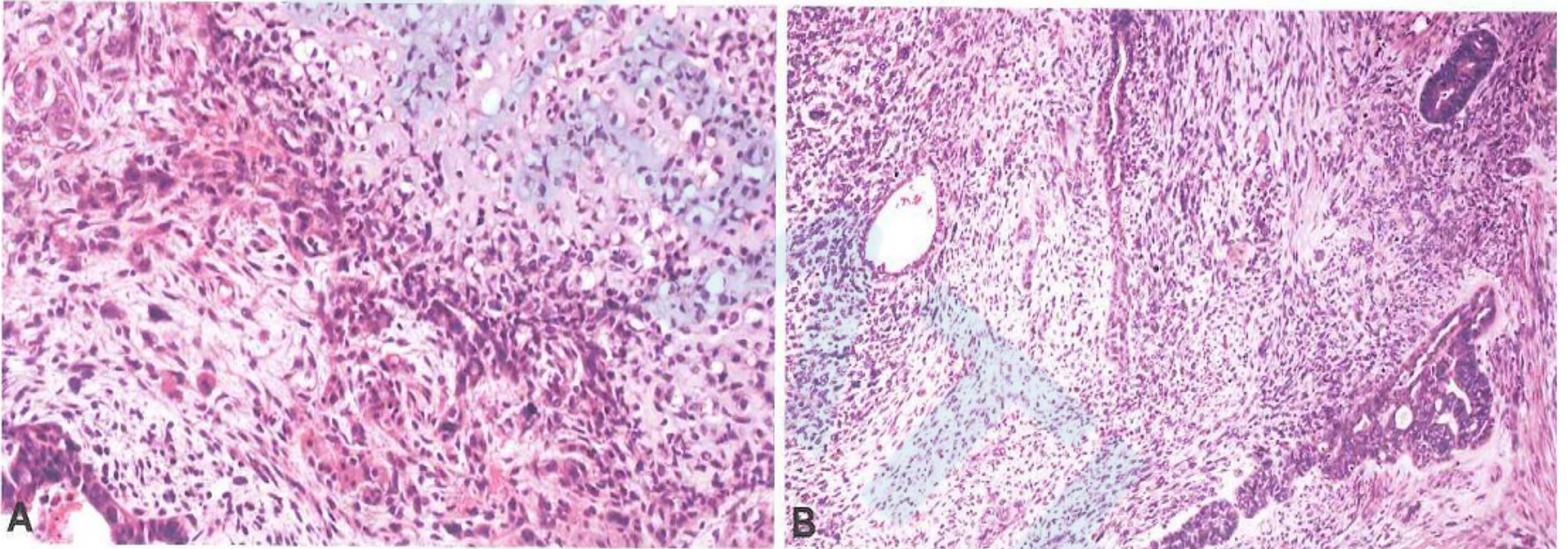


图 5.39 癌肉瘤。A 异源性间质成分包括恶性软骨和横纹肌母细胞成分。恶性上皮成分位于图中左下角。B 图中有明确的两种成分，高级别癌和肉瘤，两者密切混合但无融合。

子宫癌肉瘤（Endometrial carcinosarcoma, ECS）

- 组织起源

癌肉瘤被认为起源于上皮，由上皮-间质转化而来。

- 遗传学特征

其分子遗传学表现与高级别子宫内膜癌相似，其中 *TP53* 突变是最常见的分子改变。

研究目的

- 日本多机构研究结果显示，日本ECS 5年无病生存率（DFS）和总生存率（OS）分别40.4%和53.6%，在多数病例，上皮成分和间质成分具有相同的分子学异常，并且来源于单个克隆
- 上皮成分可为多种不同的组织学类型（包括低级别子宫内膜样癌、高级别子宫内膜样癌，浆液性癌或透明细胞癌），一些作者提出上皮成分的特征决定了其生物学行为
- 本文研究了ECS 癌成分的形态学、MMR-D和p53免疫组化与ECS患者生存预后的关系

材料和方法

- 2007.1- 2017.8期间共57例子宫癌肉瘤
 - the Department of Obstetrics and Gynecology of Okayama University Hospital, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, and the National Hospital Organization Fukuyama Medical Center
- 本研究不包括接受新辅助化疗和/或非根治性切除的患者
- 根据FIGO危险因素和医生判断给予辅助化疗
 - 紫杉醇和卡铂3-6个周期
- 所有患者均行全子宫+双侧附件和部分网膜切除术，包括或不包括盆腔和/或腹主动脉旁淋巴结切除术
 - 盆腔淋巴结清扫包括左右髂总、髂内、外、腹股沟上、闭孔、骶骨淋巴结
 - 主动脉旁淋巴结包括位于主动脉分叉至肾静脉水平的淋巴结
 - 17例患者使用CT判断淋巴结转移状态

组织学回顾

- 由2名病理医生评估
- 上皮成分依据WHO子宫内膜样癌分类
 - FIGO1级和2级归为低级别，其余为高级别
- 间质成分——同源或异源
- 免疫组化：P53， MLH1 ， MSH2， MSH6 ， PMS2
 - TP53突变被定义为>80%的肿瘤细胞核染色呈强阳性或完全阴性

TABLE 1. Clinicopathologic Characteristics of Patients of This Study

N = 57, n (%)	
FIGO stage	
IA	21 (36.8)
IB	11 (19.2)
II	6 (10.5)
IIIA	5 (8.8)
IIIB	1 (1.8)
IIIC1	1 (1.8)
IIIC2	6 (10.5)
IVB	6 (10.5)
Histology	
Epithelial component	
Endometrioid G1	16 (28.1)
Endometrioid G2	5 (8.8)
Endometrioid G3	14 (24.6)
Serous	13 (22.8)
Small cell	1 (1.8)
Undifferentiated	1 (1.8)
Mixed	7 (12.3)
Mesenchymal component	
Homologous	25 (43.9)
Heterologous	32 (56.1)
Myometrial invasion	
≤ 1/2	35 (61.4)
> 1/2	22 (38.6)
Cervical invasion	
Absent	48 (84.2)
Present	9 (15.8)
LVSI	
Absent	33 (57.9)
Present	24 (42.1)
Peritoneal cytology	
Negative	35 (61.4)
Positive	22 (38.6)
Ovarian metastasis	
Absent	52 (91.5)
Present	5 (8.5)
Lymph node metastasis	
Absent	31 (54.3)
Present	9 (15.8)
Not evaluated	17 (29.8)
Recurrent disease	
Absent	36 (63.2)
Present	21 (36.8)
Local	18 (31.6)
Distant	6 (10.5)

LVSI indicates lymphovascular space invasion.

结果

- 年龄25 - 87岁（中位64岁）
- 66.6%病例为早期（FIGO stage I/II）
- 上皮成分：低级别21例(36.8%)，高级别36例(63.2%)。最常见的组织学亚型是子宫内膜样癌，非子宫内膜样癌包括浆液性癌(22.8%)、小细胞癌(1.8%)、混合性癌(12.3%)和未分化癌(1.8%)
- 间质成分：25例(43.9%)为同源间质成分，32例(56.1%)为异源间质成分。横纹肌肉瘤是异源性肉瘤中最常见的一种(14/32)
- 随访1 ~ 112个月，中位PFS为25.2个月

结果——上皮成分的组织学

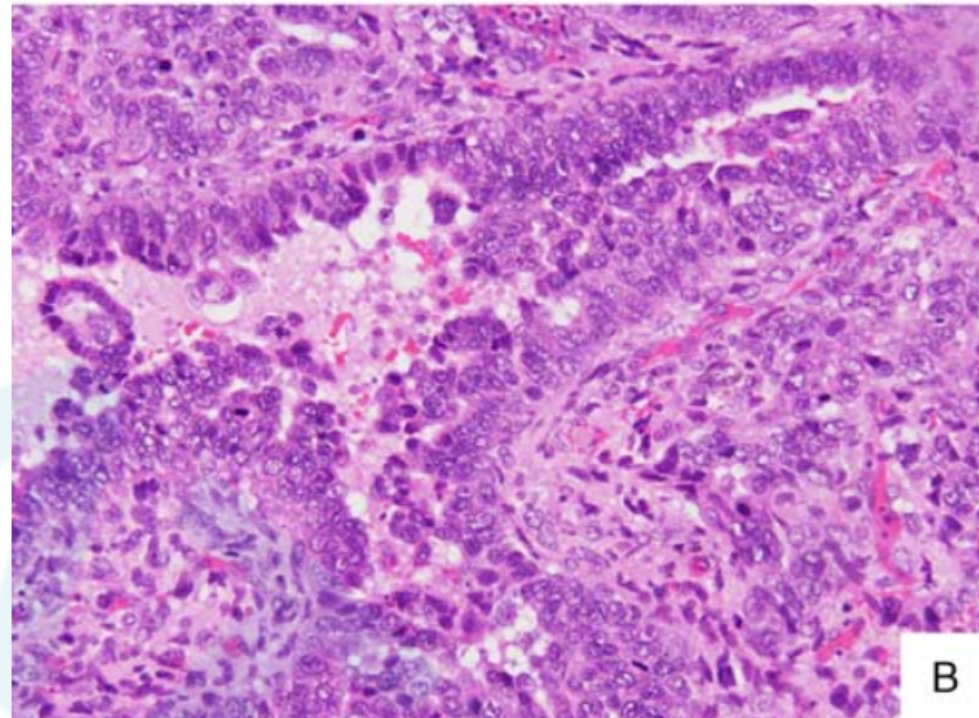
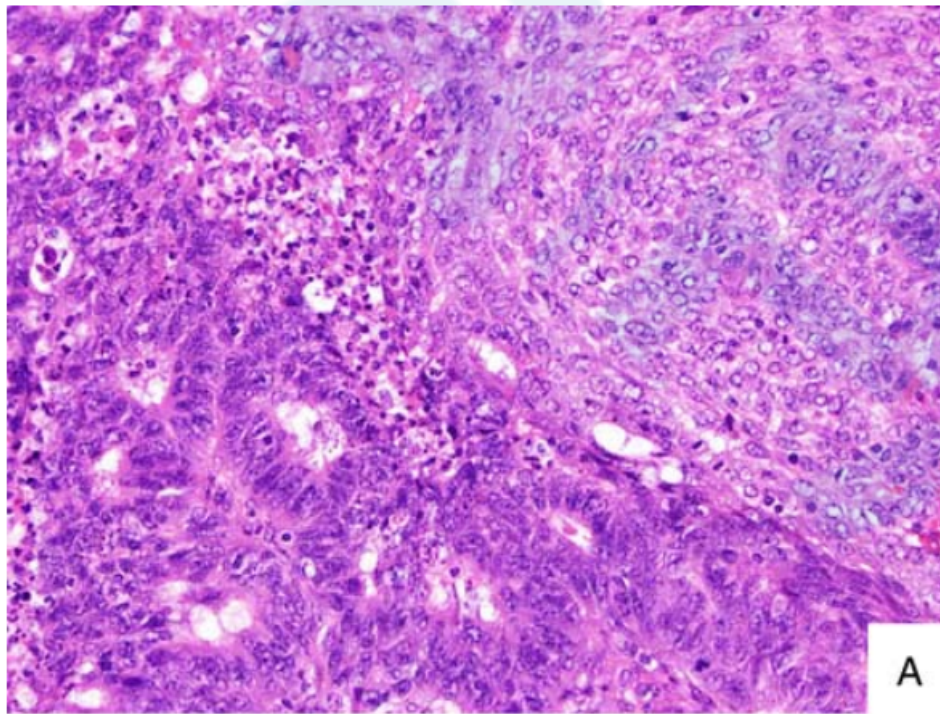


图1：上皮成分的组织学谱系

A、低级别子宫内膜样癌（右上为未分化的肉瘤成分）

B、高级别浆液性癌

结果——P53表达情况

TABLE 2. Histologic Type of Epithelial Component and Clinicopathologic Characteristics

	Low Grade (n = 21)	High Grade (n = 36)	P
Age (median)	58	67	0.002*
BMI (median)	22.8	23.4	0.912
p53 expression			
Aberrant (E)	9 (42.9)	27 (75)	0.023*
Aberrant (M)	10 (47.6)	30 (83.3)	0.007*
MMR-deficient	5 (23.8)	1 (2.8)	0.022*
Mesenchymal component			0.565
Homologous	9 (42.9)	16 (44.4)	
Heterologous	12 (57.1)	20 (55.6)	
Stage (III/IV)	9 (42.9)	10 (27.8)	0.261
Myometrial invasion (> 1/2)	7 (33.3)	15 (41.7)	0.584
Cervical invasion (present)	4 (19.0)	5 (13.9)	0.712
LVSI (present)	7 (33.3)	17 (47.2)	0.407
Peritoneal cytology (positive)	11 (52.4)	11 (30.6)	0.158
Ovarian metastasis	3 (14.3)	3 (8.3)	0.659
Lymph node metastasis	3 (14.3)	6 (16.7)	0.564
Recurrence			
Local	4 (19.0)	14 (38.9)	0.149
Distant	1 (4.8)	5 (13.9)	0.397

BMI indicates body mass index; E, epithelial component; LVSI, lymphovascular space invasion; M, mesenchymal component.

* $P < 0.05$.

- 上皮成分：低级别病例42.9%(9/21) p53突变表达，高级别病例75.0% (27/36)p53突变表达。
- 高级别组织学类型与p53表达异常显著相关
- 间质成分：同源性间质病例72% (18/25) p53表达异常；异源性间质病例71.9% (23/32)p53表达异常
- 上皮和间质成分的p53表达的一致性：
 - 91.2%的病例表达一致
 - 其余5例上皮成分为局灶性p53异常表达，其中间质成分弥漫性表达3例，局灶性异常表达2例

结果——P53表达情况

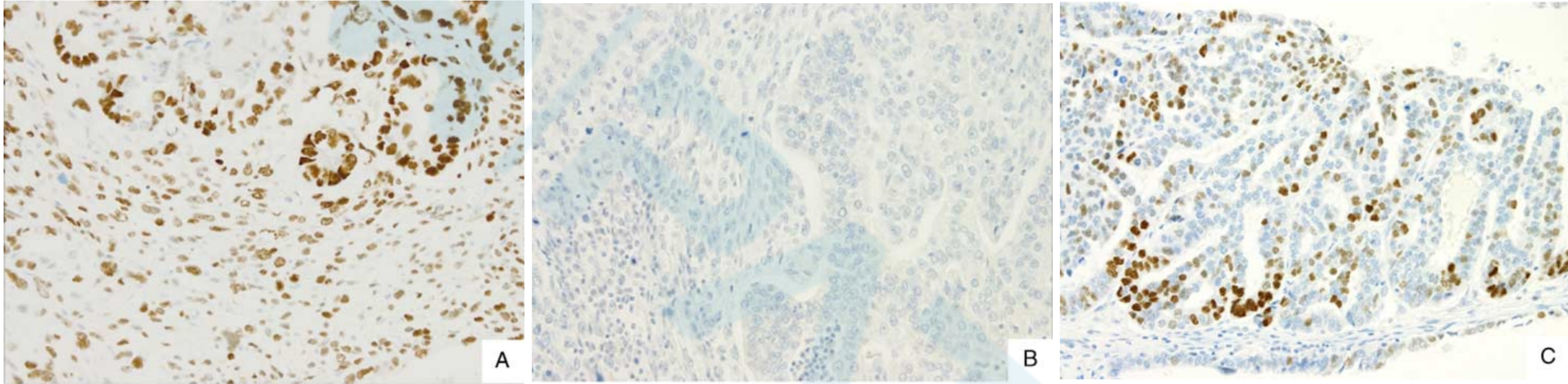


图2， P53免疫组化染色模式：

弥漫性强阳(A)，完全阴性(B)被视为突变表达。散在阳性为野生型(C)

结果——P53表达情况

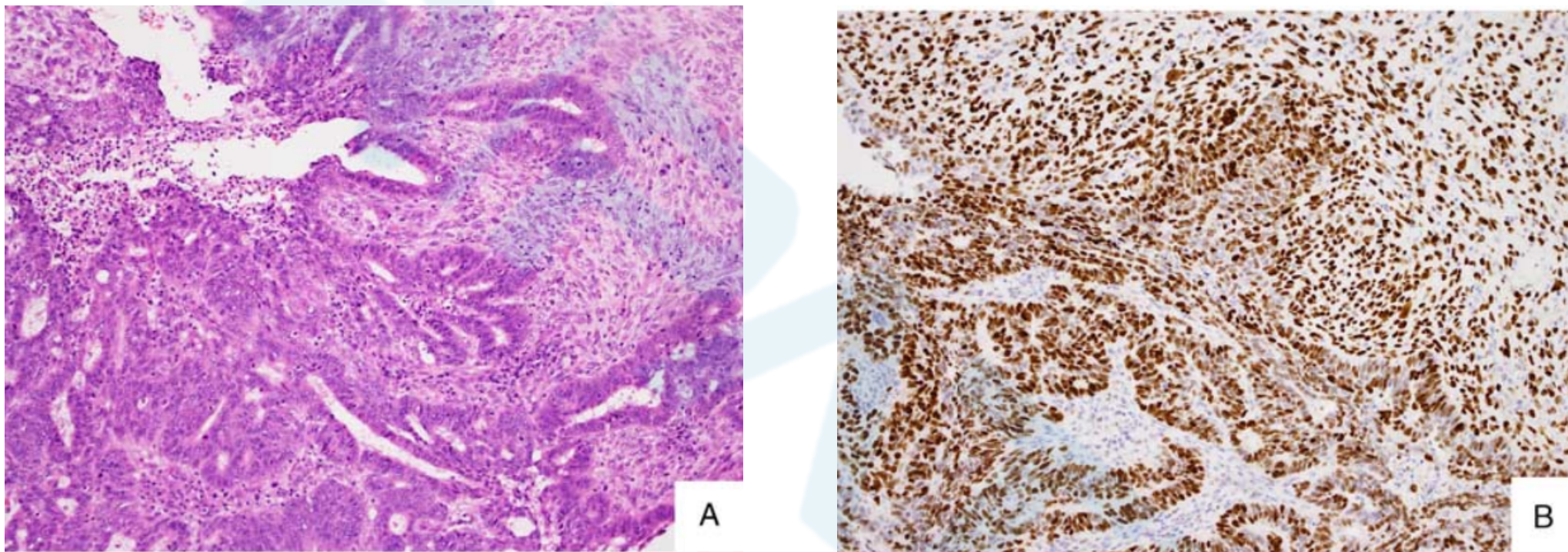
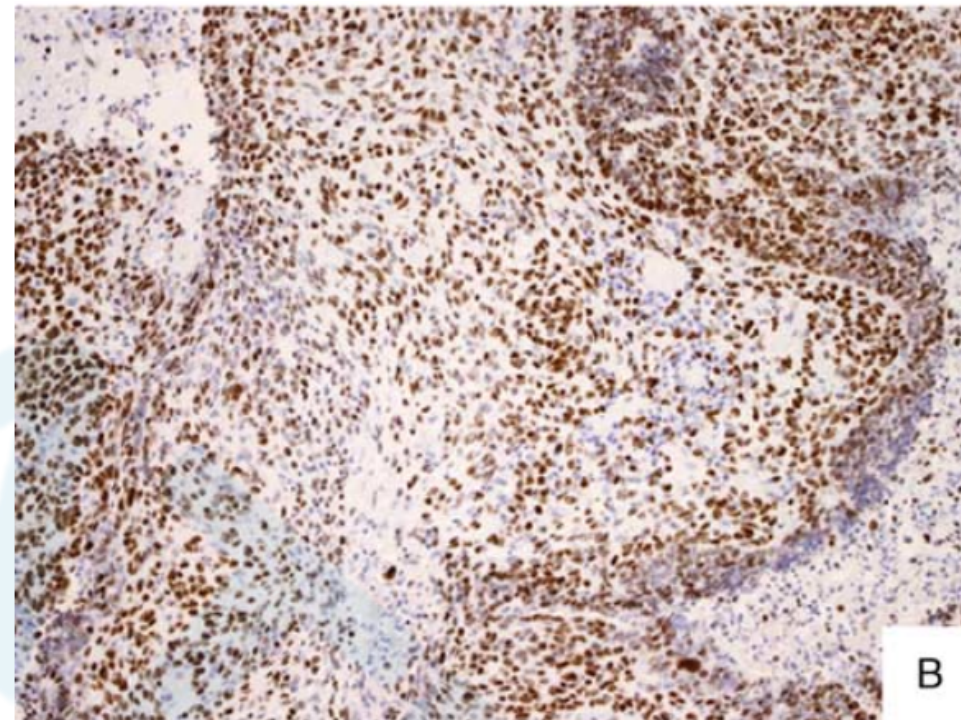
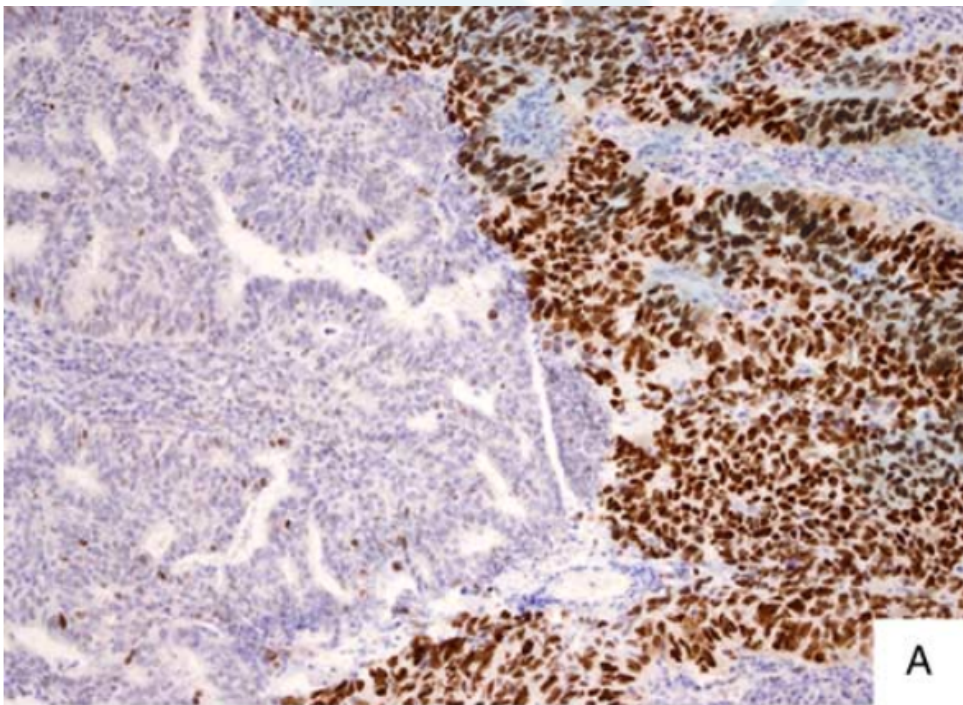


图3, p53突变表达的低级别癌

A, 子宫内膜样癌, FIGO 1级 (左下), 肉瘤成分(右上)

B, 癌和肉瘤成分P53表达一致, 均为p53过表达

结果——P53表达情况



A、癌组织中局灶性p53异常表达(右)

B、同一病例，肉瘤成分p53呈弥漫性异常表达

结果——MMR-D

TABLE 2. Histologic Type of Epithelial Component and Clinicopathologic Characteristics

	Low Grade (n = 21)	High Grade (n = 36)	P
Age (median)	58	67	0.002*
BMI (median)	22.8	23.4	0.912
p53 expression			
Aberrant (E)	9 (42.9)	27 (75)	0.023*
Aberrant (M)	10 (47.6)	30 (83.3)	0.007*
MMR-deficient	5 (23.8)	1 (2.8)	0.022*
Mesenchymal component			0.365
Homologous	9 (42.9)	16 (44.4)	
Heterologous	12 (57.1)	20 (55.6)	
Stage (III/IV)	9 (42.9)	10 (27.8)	0.261
Myometrial invasion (> 1/2)	7 (33.3)	15 (41.7)	0.584
Cervical invasion (present)	4 (19.0)	5 (13.9)	0.712
LVSI (present)	7 (33.3)	17 (47.2)	0.407
Peritoneal cytology (positive)	11 (52.4)	11 (30.6)	0.158
Ovarian metastasis	3 (14.3)	3 (8.3)	0.659
Lymph node metastasis	3 (14.3)	6 (16.7)	0.564
Recurrence			
Local	4 (19.0)	14 (38.9)	0.149
Distant	1 (4.8)	5 (13.9)	0.397

BMI indicates body mass index; E, epithelial component; LVSI, lymphovascular space invasion; M, mesenchymal component.

* $P < 0.05$.

MMR-D与低级别上皮成分相关

• 6例(10.5%)检出MMR-D。除1例混合G1和G3子宫内膜样癌外，MMR-D均为低级别。染色模式如下

- 1例MLH1和PMS2缺失
- 3例PMS2缺失
- 1例PMS2缺失、MSH6局灶性缺失
- 1例单独缺失MSH6
- 另外有3例上皮成分PMS2局灶丢失；这些病例的肉瘤成分PMS2表达

结果——MMR-D

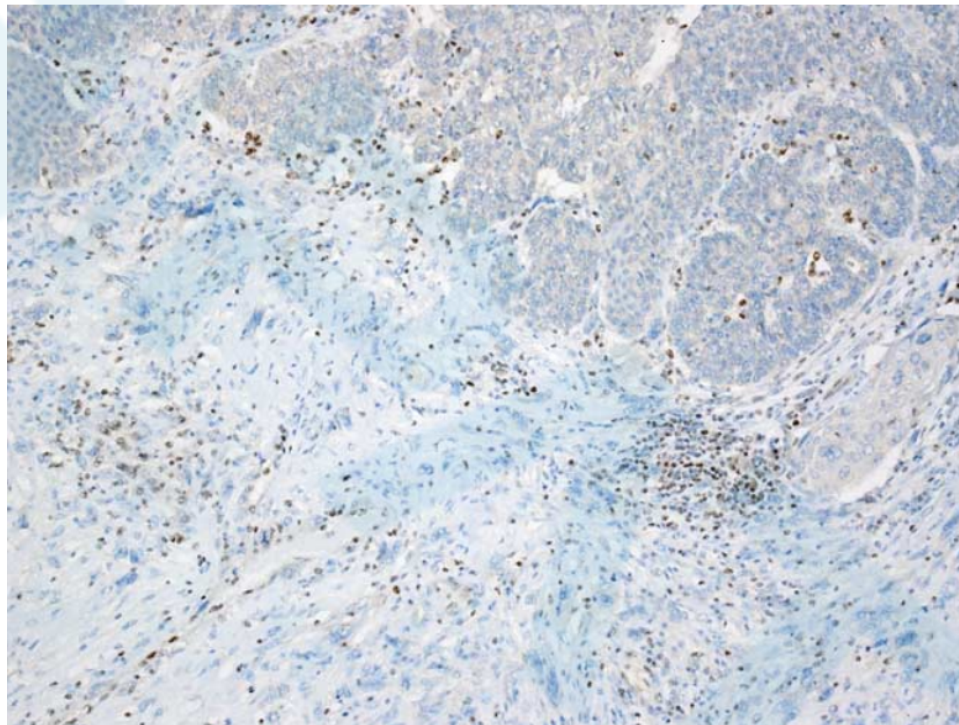


图5， DNA MMR蛋白丢失。癌和肉瘤性成分均缺乏PMS2表达

结果——上皮类型与临床病理特征的关系

TABLE 2. Histologic Type of Epithelial Component and Clinicopathologic Characteristics

	Low Grade (n = 21)	High Grade (n = 36)	P
Age (median)	58	67	0.002*
BMI (median)	22.8	23.4	0.912
p53 expression			
Aberrant (E)	9 (42.9)	27 (75)	0.023*
Aberrant (M)	10 (47.6)	30 (83.3)	0.007*
MMR-deficient	5 (23.8)	1 (2.8)	0.022*
Mesenchymal component			0.365
Homologous	9 (42.9)	16 (44.4)	
Heterologous	12 (57.1)	20 (55.6)	
Stage (III/IV)	9 (42.9)	10 (27.8)	0.261
Myometrial invasion (> 1/2)	7 (33.3)	15 (41.7)	0.584
Cervical invasion (present)	4 (19.0)	5 (13.9)	0.712
LVSI (present)	7 (33.3)	17 (47.2)	0.407
Peritoneal cytology (positive)	11 (52.4)	11 (30.6)	0.158
Ovarian metastasis	3 (14.3)	3 (8.3)	0.659
Lymph node metastasis	3 (14.3)	6 (16.7)	0.564
Recurrence			
Local	4 (19.0)	14 (38.9)	0.149
Distant	1 (4.8)	5 (13.9)	0.397

BMI indicates body mass index; E, epithelial component; LVSI, lymphovascular space invasion; M, mesenchymal component.

* $P < 0.05$.

- 肿瘤中含有高级别上皮成分的患者年龄更大
- 高级别组织学类型与p53突变表达显著相关
- MMR-D与低级别上皮成分相关
- 虽然低级别的病例倾向于腹水细胞学检查阳性，但低级别与高级别的差异无统计学意义

结果——p53异常表达与临床病理特征

TABLE 3. p53 IHC of Epithelial Component and Clinicopathologic Characteristics

	n (%)		<i>P</i>
	p53 Wild-type (%) (N = 21)	p53 Aberrant (%) (N = 36)	
Age (median)	59	67	0.079
BMI (median)	22.8	23.4	0.908
Epithelial type			0.023*
Low grade	12 (57.1)	9 (25.0)	0.784
High grade	9 (42.9)	27 (75.0)	
Mesenchymal component			
Homologous	10 (47.6)	15 (41.7)	0.179
Heterologous	11 (52.4)	21 (58.3)	
MMR-deficient	4 (19.0)	2 (5.6)	0.144
Stage (III/IV)	4 (19.0)	15 (41.7)	0.584
Myometrial invasion (> 1/2)	7 (33.3)	15 (41.7)	0.266
Cervical invasion (present)	5 (23.8)	4 (11.1)	0.782
LVSI (present)	8 (38.1)	16 (44.4)	0.584
Peritoneal cytology (positive)	7 (33.3)	15 (41.7)	0.397
Ovarian metastasis	1 (4.8)	5 (13.9)	0.461
Lymph node metastasis	2 (9.5)	7 (19.4)	0.775
Recurrence			0.851
Local	6 (28.6)	12 (33.3)	0.851
Distant	2 (9.5)	4 (11.1)	

BMI indicates body mass index; LVSI, lymphovascular space invasion.

**P*<0.05.

- 虽然p53表达异常往往与年龄增长有关，但这种差异无统计学意义
- p53突变表达与高级别上皮成分相关，但与间质成分无关
- MMR-D与异常p53表达无统计学意义

结果——MMR与临床病理特征

TABLE 4. MMR IHC and Clinicopathologic Characteristics

	n (%)		P
	MMR-intact (N = 51)	MMR-deficient (N = 6)	
Age (median)	64	57	0.204
BMI (median)	23	22.1	0.603
Epithelial type			0.022*
Low grade	16 (31.4)	5 (83.3)	
High grade	35 (68.6)	1 (16.7)	
Mesenchymal component			0.388
Homologous	21 (41.2)	4 (66.7)	
Heterologous	30 (58.8)	2 (33.3)	
p53 expression			
Aberrant (E)	38 (74.5)	2 (33.3)	0.058
Aberrant (M)	34 (66.7)	2 (33.3)	0.179
Stage (III/IV)	16 (31.4)	3 (50.0)	0.389
Myometrial invasion (> 1/2)	18 (35.3)	4 (66.7)	0.192
Cervical invasion (present)	8 (15.7)	1 (16.7)	0.662
LVSI (present)	21 (41.2)	3 (50.0)	0.689
Peritoneal cytology (positive)	20 (39.2)	2 (33.3)	0.575
Ovarian metastasis	5 (9.8)	1 (16.7)	0.504
Lymph node metastasis	7 (13.7)	2 (33.3)	0.237
Recurrence			
Local	18 (35.3)	0 (0)	0.162
Distant	5 (9.8)	1 (16.7)	0.504

BMI indicates body mass index; E, epithelial component; LVSI, lymphovascular space invasion; M, mesenchymal component.

* $P < 0.05$.

- MMR-D与低级别上皮成分相关
- MMR-D和p53异常表达略有相关 (marginally significant, $P=0.058$)
- 其他临床病理特征与MMR-D无关

结果——生存分析

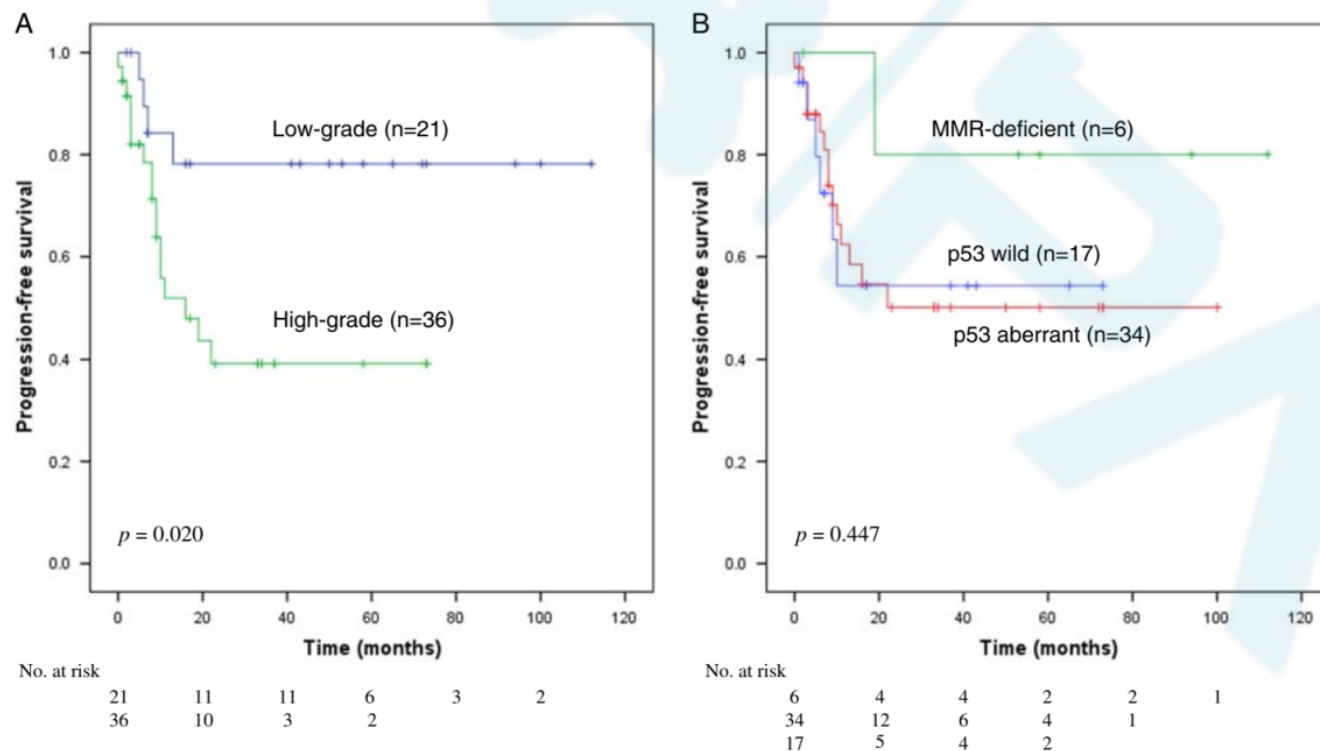


FIGURE 6. Kaplan-Meier analysis of PFS, stratified by histologic type (A) or MMR and p53 status (B).

- Kaplan-Meier生存分析显示，与低级别上皮成分的患者相比，高级别上皮成分的患者无进展生存期更短($P = 0.020$)
- 虽然高级别组的OS稍差，但差异不显著($P=0.210$ ，数据未显示)
- p53异常表达与PFS和OS无明显相关性($P=0.970$ 和 0.050 ，数据未显示)
- 虽然MMR-D表型与更好的PFS相关，但差异无统计学意义
- 在MMR无缺失的病例中，p53野生型和p53突变型的PFS几乎相同

结果——临床病理因素与PFS

TABLE 5. Prognostic Factors For PFS With ECS Selected by Cox Univariate Analysis

	Hazard Ratio	95% CI	P
Age (≥ 75 y)	1.794	0.695-4.628	0.227
Epithelial component (high grade)	3.352	1.124-9.991	0.030*
Mesenchymal component (homologous type)	1.559	0.661-3.677	0.31
Stage (III/IV)	1.821	0.773-4.289	0.17
Myometrial invasion ($> 1/2$)	1.135	0.476-2.704	0.776
Cervical invasion (present)	0.827	0.244-2.811	0.762
LVSI (present)	1.813	0.764-4.305	0.177
Peritoneal cytology (present)	1.222	0.514-2.904	0.65
Ovarian metastasis (present)	0.891	0.207-3.833	0.877
Lymph node metastasis (present)	1.65	0.603-4.512	0.33
Epithelial component with aberrant expression of p53	1.017	0.410-2.522	0.97
Mesenchymal component with aberrant expression of p53	1.187	0.570-2.472	0.648
MMR-intact	3.368	0.450-25.195	0.237

CI indicates confidence interval; LVSI, lymphovascular space invasion.

* $P < 0.05$.

- Cox单变量分析评估临床病理因素与PFS之间的相关性：高级别上皮成分与较差PFS之间存在相关性($P=0.030$)。其他因素与PFS无显著相关性

讨论——ECS生物学行为由癌的部分决定

- ECS极具侵袭性，预后差。虽然ECS包括上皮和间质成分，但侵袭性和转移性病变常被报道为上皮性肿瘤。此外，一些作者认为ECS应该被归类为癌，因为它的生物学行为似乎是由癌的部分决定
- 本研究重点研究了癌成分中组织学类型、MMR蛋白和p53的免疫组化与预后的关系

讨论——ECS的上皮成分多为子宫内膜样癌

- 本研究中，63%ECS病例的上皮成分为单纯的子宫内膜样癌成分
- 此外，本研究中37%日本女性ECS上皮成分为低级别子宫内膜样癌。有趣的是，之前的大规模研究报告亚洲女性ECS中子宫内膜样癌的低级别(G1和G2)比率为42%，与我们的研究一致。而非亚洲女性的低分级率为13%。

讨论——ECS上皮成分为高级别癌时PFS低

- 先前的研究探讨了ECS中癌成分的组织学形态与预后的关系。
Silverberg等人报道，在临床I期和II期ECSs中，浆液细胞型和透明细胞型较子宫内膜样癌转移更频繁。此外，Matsuo等人证明了低级别癌成分有更好的OS和PFS。
- 本研究观察到与低级别病例相比，高级别病例的PFS明显更差；虽然高级别病例的OS也较差，但这种差异没有统计学意义。

讨论——p53突变与高级别相关

- 在形态不明确的子宫内膜癌患者中，p53过表达与较差的预后有关；在子宫内膜样癌G3患者中，p53过表达比正常表达预后更差，这些结果提示p53免疫组化状态在子宫内膜癌的某些亚型中可能是有用的辅助预测标记
- 在以往的大多数ECS研究中，p53过表达与生存预后无关。本研究中p53表达状态与PFS或OS均不相关，这与现有的证据一致。然而，我们发现p53异常表达与高级别ECS及低频MMR-D有关，患者往往年龄更大，肿瘤多为进展期(III期或IV期)

讨论——p53与肿瘤发生

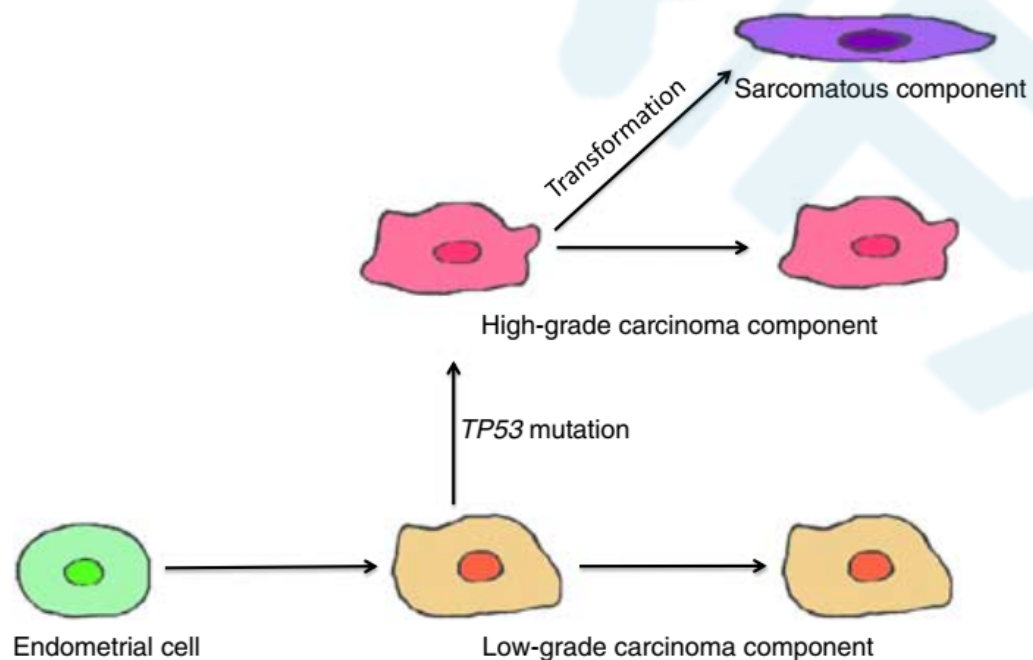


FIGURE 7. Conceptual schematic of the transformation from a low-grade endometrioid carcinoma component to a sarcomatous component via p53 mutation.

- 本研究中，有5例低级别子宫内膜样癌成分表现出p53局灶异常表达，其肉瘤成分同样也异常表达，这一结果提示，在TP53野生型的低级别子宫内膜样癌出现TP53克隆性突变可能促进其肉瘤性转变。尽管Taylor等提议TP53突变是ECS肿瘤发生的早期事件，而我们的观察表明，TP53克隆性突变事件可能出现在已经发生的低级别子宫内膜样癌之后，随后发生肉瘤样转化

讨论——MMR-D与肿瘤发生

- 在本研究中，MMR-D在上皮和间质成分中均被观察到，而MMR蛋白的局灶性丢失仅在上皮成分中被观察到。此结果提示MMR-D在少数ECS病例中是肿瘤发生的早期事件，与这些病例的肉瘤转化无关。这一推测与 Taylor 等人一致
- 有研究认为MMR-D的高级别子宫内膜癌预后较好，但在本研究中，虽然有MMR-D的ECS预后优于无MMR-D的ECS，但未显示出统计学意义，这很可能是因为本研究规模较小

总结

- 本研究发现在ECS中，癌成分的低级别组织学与PFS的相关性比MMR-D和p53突变更强
- 我们证明在某些ECS病例中，p53突变是可能导致肉瘤转化的晚期事件——p53突变可能与ECS肉瘤成分的组织发生有关，而与肿瘤侵袭性行为无关。
- MMR-D是ECS的另一个异常改变，与癌成分的低级别形态和相对较好的PFS有关

谢谢