

子宫内膜癌的微卫星不稳定性与 PD-L1 表达的相关性及临床意义

梁婷¹ 黄慧艳² 雷先华¹ 李荣¹

1.江西省赣州市肿瘤医院病理科,江西赣州 341000;2.江西省于都县人民医院病理科,江西于都 342300

[摘要] 目的 探讨子宫内膜癌的微卫星不稳定性与 PD-L1 表达的相关性及临床意义。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在我院病理库中搜集所有行手术治疗切除子宫的内膜癌标本共 120 例,采用免疫组化的方法标记错配修复蛋白 MLH1、MSH2、PMS2 和 MSH6,检测其表达水平,以(+)和(-)记录各抗体表达情况。采用免疫组化的方法标记 PD-L1 蛋白,以(+)和(-)记录抗体的表达情况。统计分析 120 例子宫内膜癌患者的微卫星状态与临床病理特征、PD-L1 表达的相关性。结果 120 例子宫内膜癌患者中,MSI 40 例,MSS 80 例,分别占总数的 33.3%、66.7%。MSI 和 MSS 患者的年龄、体质量指数、病理分期、组织分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。MSI 患者的子宫内膜癌组织、免疫及肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性率分别为 50.0%、42.5%,明显高于 MSS 患者的 26.3%、17.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,子宫内膜癌的微卫星不稳定性与 PD-L1 表达显著相关($P<0.05$)。敏感性、特异性和准确性分别为 50.0%(20/40)、73.8%(59/80)、65.8%(79/120)。结论 子宫内膜癌的微卫星不稳定性会上调子宫内膜癌组织、免疫及肿瘤细胞 PD-L1 表达,可以作为 PD-1/PD-L1 途径免疫治疗子宫内膜癌的生物标志物。

[关键词] 子宫内膜癌;微卫星不稳定性;PD-L1 表达;相关性;临床意义

[中图分类号] R737.33

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)11-0122-03

Correlation between microsatellite instability and PD-L1 expression in endometrial carcinoma and its clinical significance

LIANG Ting¹ HUANG Huiyan² LEI Xianhua¹ LI Rong¹

1.Department of Pathology,Ganzhou Cancer Hospital in Jiangxi Province, Ganzhou 341000, China; 2.Department of Pathology,the People's Hospital of Yudu County in Jiangxi Province,Yudu 342300,China

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between microsatellite instability (MSI) and PD-L1 expression in endometrial carcinoma and its clinical significance. **Methods** A total of 120 cases of endometrial carcinoma specimens from the pathological database of our hospital from January 2016 to December 2018 were collected. The mismatch repair proteins MLH1, MSH2, PMS2 and MSH6 were labeled by the immunohistochemistry method, and their expression levels were detected. The expression of each antibody was recorded by (+) and (-). The expression of PD-L1 protein was labeled by the immunohistochemistry method, and the expression of antibody was recorded by (+) and (-). The correlation between microsatellite status (MSS) and clinicopathological features and PD-L1 expression in 120 patients with endometrial carcinoma was analyzed statistically. **Results** Among 120 patients with endometrial carcinoma, there were 40 cases of MSI and 80 cases of MSS, accounting for 33.3% and 66.7% of the total respectively. There were no statistically significant differences between all patients with MSI and MSS in age, body mass index, pathological stage, degree of tissue differentiation, depth of muscle infiltration and lymph node metastasis ($P>0.05$). The positive rates of PD-L1 expression in endometrial carcinoma tissue, immunity and tumor cells in patients with MSI were 50.0% and 42.5%, which were significantly higher than those of 26.3%, 17.5% in patients with MSS, with significant difference ($P<0.05$). It was shown by Spearman correlation analysis that MSI in endometrial carcinoma was significantly correlated with PD-L1 expression ($P<0.05$). The sensitivity, specificity and accuracy were 50.0%(20/40), 73.8% (59/80) and 65.8%(79/120), respectively. **Conclusion** MSI in endometrial carcinoma can up-regulate the expression of PD-L1 in endometrial carcinoma tissue, immunity and tumor cells, which can be used as a biomarker of PD-1/PD-L1 immunotherapy for endometrial carcinoma.

[Key words] Endometrial carcinoma; Microsatellite instability; PD-L1 expression; Correlation; Clinical significance

[基金项目] 江西省卫生计生委科技计划项目(20197399)

子宫内膜癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,晚期患者疗效不佳。有文献报道,存在 MSI 的散发性内膜癌患者预后不良^[1]。部分国外学者认为^[2],MSI 可作为免疫治疗反应的生物标志物,使晚期子宫内膜癌患者接受抗 PD-1 治疗,并从中获益。本研究统计分析了我院病理库中 2016 年 1 月至 2018 年 12 月所有行手术治疗切除子宫的内膜癌标本共 120 例的临床资料,旨在通过检测子宫内膜癌的 MSI 表型和 PD-L1 表达情况,并分析其相关性及其表达的意义,最终探讨存在 MSI 的子宫内膜癌患者是否更适于接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗,将新的依据提供给晚期患者的个体化精准治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院病理库中 2016 年 1 月至 2018 年 12 月所有行手术治疗切除子宫的内膜癌标本共 120 例,选取肿瘤组织及癌旁(距离至少 1 cm)组织各一块,统一搜集出组织蜡块,并记录相关患者基本信息和临床病理信息。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①均经手术病理检查确诊为子宫内膜癌者;②均符合子宫内膜癌的诊断标准^[3]者;③术中均清除淋巴结者。排除标准:①有子宫内膜癌以外的肿瘤病史者;②有其他部位肿瘤者;③术前接受过放疗及激素等治疗者。

1.3 方法

将收集的组织蜡块切片、烤片后,随机分批次上全自动免疫组化仪,采用半自动的方法,人工滴加一抗,实验完成后洗片、封片、镜检。所有病理切片由两名不参与本研究的病理医生判读,整张切片>10%目标细胞阳性即判定为阳。采用免疫组化的方法标记错配修复蛋白 MLH1、MSH2、PMS2 和 MSH6,检测其表达水平,以(+)和(-)记录各抗体表达情况。MSI-H(高频度微卫星不稳定性):四个错配修复蛋白 2 个或以上表达缺失;MSI-L(低频度微卫星不稳定性):四个错配修复蛋白中只有一个发生表达缺失;MSS(微卫星稳定性):四个错配修复蛋白均未见表达缺失^[4]。按照以上标准将免疫组化结果进行分类、整理。采用免疫组化的方法标记 PD-L1 蛋白,以(+)和(-)记录抗体的表达情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;采用 Spearman 秩相关分析进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 120 例子宫内膜癌患者的微卫星状态与临床病理特征的相关性分析

120 例子宫内膜癌患者中,MSI 40 例,MSS 80 例,

分别占总数的 33.3%、66.7%。MSI 和 MSS 患者的年龄、体质量指数、病理分期、组织分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 120 例子宫内膜癌患者的微卫星状态与临床病理特征的相关性分析[n(%)]

| 临床病理特征 | | MSI(n=40) | MSS(n=80) | χ^2 值 | P 值 |
|---------------------------|--------|-----------|-----------|------------|-------|
| 年龄(岁) | <60 | 25(62.5) | 36(45.0) | 1.320 | >0.05 |
| | ≥60 | 15(37.5) | 44(55.0) | | |
| 体质量指数(kg/m ²) | <28 | 18(45.0) | 28(35.0) | 0.760 | >0.05 |
| | ≥28 | 22(55.0) | 52(65.0) | | |
| 病理分期 | I~II | 30(75.0) | 62(77.5) | 0.860 | >0.05 |
| | III~IV | 10(25.0) | 18(22.5) | | |
| 组织分化程度 | 低分化 | 11(27.5) | 12(15.0) | 0.200 | >0.05 |
| | 中高分化 | 29(72.5) | 68(85.0) | | |
| 肌层浸润深度(mm) | <1/2 | 27(67.5) | 66(82.5) | 0.210 | >0.05 |
| | ≥1/2 | 13(32.5) | 14(17.5) | | |
| 淋巴结转移 | 有 | 9(22.5) | 6(7.5) | 0.450 | >0.05 |
| | 无 | 31(77.5) | 74(92.5) | | |

2.2 120 例子宫内膜癌患者的微卫星状态与 PD-L1 表达的相关性分析

120 例子宫内膜癌患者中,MSI 患者的子宫内膜癌组织、免疫及肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性率分别为 50.0%、42.5%,明显高于 MSS 患者的 26.3%、17.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。Spearman 相关分析显示,子宫内膜癌的微卫星不稳定性与 PD-L1 表达显著相关($P < 0.05$)。敏感性、特异性和准确性分别为 50.0%(20/40)、73.8%(59/80)、65.8%(79/120)。

表 2 120 例子宫内膜癌患者的微卫星状态与 PD-L1 表达的相关性分析[n(%)]

| PD-L1 | 表达 | MSI(n=40) | MSS(n=80) | χ^2 值 | P 值 |
|---------|----|-----------|-----------|------------|-------|
| 子宫内膜癌组织 | + | 20(50.0) | 21(26.3) | 12.830 | <0.05 |
| | - | 20(50.0) | 59(73.8) | | |
| 免疫及肿瘤细胞 | + | 17(42.5) | 14(17.5) | 14.450 | <0.05 |
| | - | 23(57.5) | 66(82.5) | | |

3 讨论

子宫内膜癌是常见的女性生殖道恶性肿瘤,无论是我国还是欧美国家,子宫内膜癌的发病率均逐年增高^[5]。对于病灶局限于子宫的早期患者,手术即可达到较好的治疗效果,但当患者已存在转移病灶或疾病复发时,传统的治疗方法疗效有限,患者预后通常较差^[6]。为此类患者探索新的治疗方法已成为当务之急。

近年来,临床不断深入研究了多种恶性肿瘤,在肿瘤的发生中,多基因突变发挥着重要作用,其中包括抑癌基因突变、错配修复系统缺失^[7]。错配修复基因(MMR genes)在细胞内负责修复碱基错配,复制错误阳性或微卫星不稳定性(MSI)会在错配修复基因突变的情况下发生,增加整个基因组不稳定性,从而引发

抑癌基因、癌基因的一系列改变,促进各种肿瘤的发生^[8]。错配修复基因是一组看家基因,高度保守,一方面在基因组稳定性发挥着重要作用,另一方面还在 DNA 复制的忠实性中发挥着重要作用^[9]。现阶段,PMS2、MSH2、MSH6、MLH1 是较为常见的错配修复基因。由于子宫内膜细胞具有频繁的 DNA 复制,因此碱基错配率及 MMR 基因突变率高^[10]。MMR 系统修复功能会在 MMR 基因突变的情况下发生障碍,进而造成 MMR 蛋白失表达,无法对 DNA 复制过程中细胞缺失和错误渗入进行修复,促进染色体交换不均、复制错误、滑链错配等现象的发生,从而改变微卫星 DNA 长度,促进 MSI 的发生,影响正常细胞的增殖调控,促进广泛肿瘤易感的出现,并以较快的速度将一些癌基因、抑癌基因中的突变积累起来,进而促进肿瘤形成^[11]。近年来,临床不断深入研究了肿瘤微环境、肿瘤细胞免疫调节信号通路、靶向免疫检查点的治疗等免疫治疗给肿瘤患者带来了新的希望^[12]。

T 细胞活化是肿瘤免疫的核心。PD-1(PDCD1,即程序性死亡受体 1)是一种免疫共抑制受体,在 T 细胞表面发挥着重要作用,主要在活化的 T 细胞表面表达。PD-1 结合其配体程序性死亡受体配体 1(PD-L1, PDCD1LG1)后会对 T 细胞的增殖、分化进行抑制,同时使 T 细胞处于无功能状态,从而对机体抗肿瘤免疫反应进行抑制。PD-1/PD-L1 抑制剂治疗是指将 PD-1/PD-L1 负性调节免疫的作用消除,解除抑制免疫检查点的作用,从而恢复效应 T 细胞对肿瘤细胞进行特异性识别与杀伤的功能^[13]。有研究报道^[14],PD-1、PD-L1 抗体能够持久性消退晚期肿瘤,使患者能够对不良反应耐受,保持稳定的病情。在复发及难治性非小细胞肺癌、黑色素瘤等疾病的治疗中,PD-1/PD-L1 抑制剂的应用前景极为广阔。目前有关免疫检查点抑制剂在子宫内膜癌中的应用相关临床研究并不多。部分学者认为^[15],MSI 可作为免疫治疗反应的生物标志物,使晚期子宫内膜癌患者接受抗 PD-1 治疗,并从中获益。

前期实验已发现,在散发性子宫内膜癌中有相当一部分患者存在 MSI 表型,本研究旨在通过检测子宫内膜癌的 MSI 表型和 PD-L1 表达情况,并分析其相关性及其表达的意义,最终探讨存在 MSI 的子宫内膜癌患者是否更适于接受 PD-1/PD-L1 抑制剂的治疗,为晚期患者的个体化精准治疗提供新的依据。本研究结果显示,120 例子宫内膜癌患者中,MSI 40 例,MSS 80 例,分别占总数的 33.3%、66.7%。MSI 和 MSS 患者的年龄、体质量指数、病理分期、组织分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。MSI 患者的子宫内膜癌组织、免疫及肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性率均显著高于 MSS 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,子宫内膜癌的微卫星不稳定性与 PD-L1 表达显著相关。敏感性、特异性和准确性分别为 50.0%(20/40)、

73.8%(59/80)、65.8%(79/120),提示微卫星不稳定性与 PD-L1 表达存在相关性,存在微卫星不稳定性表型的患者均伴有 PD-L1 高表达。

综上所述,子宫内膜癌的微卫星不稳定性会上调子宫内膜癌组织、免疫及肿瘤细胞 PD-L1 表达,可以作为 PD-1/PD-L1 途径免疫治疗子宫内膜癌的标志物。

[参考文献]

- [1] 马彬彬,王辉.微卫星不稳定性及其在子宫内膜癌中的研究进展[J].癌症进展,2019,17(12):1385-1388.
- [2] 孙丹,范余娟,徐红,等.子宫内膜癌中人类乳腺癌易感基因 1 微卫星不稳定性及其与临床病理的关系[J].实用医学杂志,2015,31(22):3717-3719.
- [3] 石洪堂,郭庆枝,孙莉,等.子宫内膜癌微卫星不稳定性研究新进展[J].现代妇产科进展,2018,27(12):947-950.
- [4] 戴一博,王婧元,赵路阳,等.子宫内膜癌 DNA 错配修复基因异常的相关研究进展[J].中华妇产科杂志,2019,54(12):869-872.
- [5] 刘思思,冯文.PD-1/PD-L1 信号通路在子宫内膜癌中的研究进展[J].现代肿瘤医学,2020,28(10):1786-1789.
- [6] 廖婧,周红林,刘洋.PD-1/PD-L1 通路在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J].中国现代医学杂志,2020,30(7):64-68.
- [7] 吕萌萌,沈扬,卢锦,等.PD-1/PD-L1 抑制剂在妇科肿瘤中的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2019,24(12):1139-1144.
- [8] 高境泽,吴霞.子宫内膜癌分子分型与 PD-1/PD-L1 阻断治疗[J].中国免疫学杂志,2018,34(4):623-627.
- [9] 郭建宾,段华,钱海利,等.抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗在子宫内膜癌中的研究和应用[J].癌症进展,2017,15(12):1380-1382,1388.
- [10] 王颖梅,姜素,薛凤霞.程序性死亡受体-1 及其配体在子宫内膜癌中的研究进展[J].现代妇产科进展,2016,25(11):859-861.
- [11] 郭瑞霞,李艳敏,范丽君,等.IGFBP-rP1 通过调控 MEK/ERK 信号通路对抑制子宫内膜癌 HEC-1A 细胞增殖的影响及机制探讨[J].中国妇幼保健,2015,30(18):3053-3055.
- [12] 陈海伦,罗幸波,宏小翠,等.AEG-1 和 Endoglin 在子宫内膜癌中的表达及其意义[J].中国现代医生,2019,57(6):29-32.
- [13] 黄霁,舒宽勇,邓秀娟,等.ALDH1 和 Musashi-1 在子宫内膜癌中的表达及相关性研究[J].中国现代医生,2019,57(16):4-8,封 3.
- [14] Murali R,Delair DF,Bean SM,et al.Evolving roles of histologic evaluation and molecular/genomic profiling in the management of women with endometrial cancer[J].J Natl Compr Canc Netw,2018,16(2):201-209.
- [15] Bruegl AS,Kernberg A,Broadus RR. Importance of PCR-based tumor testing in the evaluation of lynch syndrome-associated endometrial cancer[J].Adv Anat Pathol,2017,24(6):372-378.

(收稿日期:2020-10-26)