表 4　儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化与青少年攻击行为的关联

模型	变量		β值	OR 值	95%CI
模型 1	儿童期心理虐待×IL-10 启动子区甲基化				
	＜ 1 分×＜ 0.7			1	
	≥1 分×≥0.7		1.82	6.18	5.12 ～ 7.35
模型 2	儿童期心理虐待	IL-10 启动子区甲基化			
	＜ 1 分	＜ 0.7		1	
		≥0.7	1.93	6.92	5.53 ～ 8.01
	≥1 分	＜ 0.7	0.26	1.29	1.03 ～ 2.51
		≥0.7	2.12	8.31	7.75 ～ 9.21

注：IL-10 为白介素-10

rence of adult abuse and child abuse: Analysis of the phenomenon[J]. J Inj Violence Res,2022,14(1):21-31.

[3] BALDWIN J R, WANG B, KARWATOWSKA L, et al. Childhood maltreatment and mental health problems: A systematic review and meta-analysis of quasi-experimental studies[J]. Am J Psychiatry, 2023,180(2):117-126.

[4] 黄莉,鲁利群,黄鸿.白细胞介素-1 受体拮抗剂在新生儿呼吸窘迫综合征血浆中的表达及临床意义[J].成都医学院学报,2020,15(4):457-460.

[5] SARAIVA M, VIEIRA P, O'GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. J Exp Med,2020,217(1):e20190418.

[6] LIU B, YANG Y, GENG J, et al. Harsh parenting and children's aggressive behavior: A moderated mediation model[J]. Int J Environ Res Public Health,2022,19(4):2403.

[7] SUN X. Child maltreatment and quality of life among urban Chinese children[J]. J Interpers Violence, 2021, 36(23/24):NP13077-NP13093.

[8] NAGATA K, NISHIYAMA C. IL-10 in mast cell-mediated immune responses: Anti-inflammatory and proinflammatory roles[J].Int J Mol Sci, 2021,22(9):4972.

[9] WIDODO S S, DINEVSKA M, FURST L M, et al. IL-10 in glioma[J]. Br J Cancer, 2021,125(11):1466-1476.

收稿日期：2023-12-12

（本文编辑：孙海儿）

分子分型联合磷酸酶及张力蛋白同源基因检测对子宫内膜癌患者预后评估的价值

赵小清，张星光，马建婷，张生枝，傅家欣

【关键词】 子宫内膜癌；分子分型；PTEN；预后

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.026

【中图分类号】 R737.33；R711.74　**【文献标志码】** A　**【文章编号】** 1671-0800(2024)04-0510-04

子宫内膜癌（endometrail carcinoma，EC）是我国第二常见的妇科恶性肿瘤，占妇科恶性肿瘤的 20%～30%，近 20 年来的发病率更是持续上升，且日趋年轻化[1]。EC 的分类一直以组织病理学形态特征为主，异质性大，可重复性差，不利于精准指导患者的预后预测及治疗选择。近十年来，全球开展了大量关于 EC 分子分型的回顾性研究，肯定其对 EC 患者预后预测及治疗的指导价值[2-4]。但是分子分型中的 4 个亚组其实还不足以满足精准医疗的要求，同一亚型患者也会表现出不同的预后及不同治疗的敏感性，或许新基因位点的加入能更精准指导临床诊疗。

磷酸酶及张力蛋白同源基因（PTEN）位于染色体 10q23.31，为经典的肿瘤抑制基因，在许多肿瘤中发生高频率突变[5]。有研究发现，PTEN 是 EC 患者

基金项目： 宁波市科技计划项目（2021J027）；浙江省医药卫生科技计划项目（2024KY1620）

作者单位： 315400 浙江省余姚，余姚市人民医院

通信作者： 张星光，Email：865171439@qq.com

组织中突变率最高的基因，PTEN 基因突变与患者组织学类型、临床分期和分级呈显著相关，另外 PTEN 突变能够延长 EC 患者的总生存期和无进展生存期[6-7]；故 PTEN 有望成为 EC 新的标志物，指导 EC 的诊疗及预后评估。本研究分析 EC 分子分型联合 PTEN 表达情况与 EC 高危因素的相关性，以期为 EC 患者的预后评估提供更好的理论依据，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性选取 2010 年 6 月至 2019 年 6 月余姚市人民医院病理确诊的 EC 患者 81 例，年龄 38 ～ 86 岁，平均（60.3±10.2）岁，并均进行全面分期手术。纳入标准：（1）患者术后病理诊断为 EC；（2）术前未进行新辅助放化疗；（3）临床资料包括肿瘤类型、病理分级、临床分期等均齐全。排除标准：（1）其他部位恶性肿瘤转移者，（2）合并其他器官恶性肿瘤疾病进展期，（3）患有精神类疾病或无法正常沟通者，（4）中途转院或死亡。本研究获得余姚市人民医院伦理委员会批准，豁免签署知情同意书。

1.2　试剂　标本均为 10%甲醛固定后石蜡包埋切片，一抗 PTEN 抗体，二抗及二氨基联苯胺（3-3’-diaminobenzidine，DAB）显色剂均购自北京中杉金桥生物技术有限公司，p53、MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6 一抗鼠源抗体，抗鼠二抗均购自福州迈新生物技术开发有限公司，免疫组化技术采用 Envision 法，操作步骤按说明书进行。磷酸盐缓冲液（PBS）代替一抗作为阴性对照。

1.3　方法　首先收集入组患者的相关病理资料，包括术后组织病理分级、肌层浸润深度、肿瘤大小、有无脉管浸润、淋巴结转移及特殊病理类型。采用免疫组织化学 SP 法检测 PTEN 表达情况及分子分型，PTEN 阳性染色位于细胞质，呈黄色或棕黄色颗粒归为 PTEN 野生型，PTEN 阴性染色则归为 PTEN 突变型。分子分型首先免疫组化检测 4 种错配修复蛋白（MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6），发现多个或单个错配修复（MMR）蛋白有缺失，则归为 MMR-D 组；如无缺失则进行第二步检测：对 PLOE 核酸外切酶第 9 ～ 14 号外显子区域进行测序，突变者归为 POLE EDM 组；对无突变者进行第三步检测：免疫组化检测 p53 蛋白表达，免疫组化 p53 表达 2 ＋或以上或完全缺失归为 p53abn 组；其余则归为 p53wt 组。操作全过程由同两位高年资病理医师完成。

1.4　统计方法　采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析，计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验，PTEN 及 PTEN 联合分子分型与临床病理参数的关系采用单因素及多因素 Logistic 回归分析。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　不同分子分型患者临床病理特征分布　81 例中 21 例为 MMR-D，1 例为 POLE EDM，26 例为 p53abn，33 例为 p53wt，POLE EDM 患者在本次统计中仅 1 例，为减少统计误差，予以剔除，未纳入统计分析。Pro MisE 分子分型与低分化 G3、淋巴结转移差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），与肌层浸润深度、肿瘤大小、脉管浸润、特殊病理类型差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。p53abn 高级别 G3、淋巴结转移的发生率明显高于其他两型（均 $P < 0.05$），见表 1。

2.2　PTEN 表达对不同临床病理特征的影响　81 例患者中，PTEN 突变率为 72.8%，单因素 Logistic 回归分析结果示显示 PTENabn 为淋巴结转移、特殊病理类型的保护因素（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3　PTEN 表达及各分子分型对淋巴结转移的影响　多因素 Logistic 回归分析显示 p53abn 为淋巴结转移率的危险因素，PTENabn 为淋巴结转移率的保护因素（均 $P < 0.05$），见表 3。

3　讨论

2013 年癌症基因组图谱（TCGA）第一次系统全面的归纳出 EC 的 4 种分型，为 EC 内部异质性分子层面的研究提供了一个窗口，其意义值得肯定；但因其检测需要新鲜的冷冻组织、昂贵的基因分析、很长的周转时间及缺乏对子宫内膜活检的适用性[8]，使这一系统在常规的临床实践中实用性较差。2015 年 Talhouk 等在 16 个模型中选出了最优的的替代分型，并在后续的研究中将其命名为子宫内膜癌前瞻性分子危险分类法（Pro MisE）。有研究团队利用免疫组化检测 MMR 蛋白和 p53，以此替代微卫星不稳定状态 PCR 检测和体细胞拷贝数分析，利用二代测序技

Modern Practical Medicine, April 2024, Vol.36, No.4

表 1　不同分子分型患者临床病理特征分布　例(%)

项目	MMR-D(*n*=21)	POLE EDM(*n*=1)	p53abn(*n*=26)	p53wt(*n*=33)	χ^2 值	*P* 值
组织学分级					9.27	＜0.05
G1 ～ 2	15(71.43)	0	9(34.62)	23(69.70)		
G3	6(28.57)	1(100.00)	17(65.38)	10(30.30)		
肌层浸润					2.11	＞0.05
＜50%	17(80.95)	1(100.00)	19(73.08)	29(87.88)		
≥50%	4(19.05)	0	7(26.92)	4(12.12)		
肿瘤大小					1.14	＞0.05
≤2 cm	12(57.14)	1(100.00)	12(46.15)	14(42.42)		
＞2 cm	9(42.86)	0	14(53.85)	19(57.58)		
脉管浸润					4.94	＞0.05
否	17(80.95)	1(100.00)	19(73.08)	31(93.94)		
是	4(19.05)	0	7(26.92)	2(6.06)		
淋巴结转移					7.84	＜0.05
否	18(85.71)	1(100.00)	17(65.38)	31(93.94)		
是	3(14.29)	0	9(34.62)	2(6.06)		
特殊病理类型					5.69	＞0.05
否	19(90.48)	1(100.00)	17(65.38)	29(87.88)		
是	2(9.52)	0	9(34.62)	4(12.12)		

表 2　PTEN 表达对不同临床病理特征的单因素 Logistic 回归分析　例(%)

项目	PTENabn(*n*=59)	PTENwt(*n*=22)	χ^2 值	*P* 值
组织学分级			1.96	＞0.05
G1 ～ 2	37(62.71)	10(45.45)		
G3	22(37.29)	12(54.55)		
肌层浸润			1.53	＞0.05
＜50%	50(84.75)	16(72.73)		
≥50%	9(15.25)	6(27.27)		
肿瘤大小			0.49	＞0.05
≤2 cm	27(45.76)	12(54.55)		
＞2 cm	32(54.24)	10(45.45)		
脉管浸润			1.00	＞0.05
否	51(86.44)	17(77.27)		
是	8(13.56)	5(22.73)		
淋巴结转移			7.69	＜0.05
否	53(89.83)	14(63.64)		
是	6(10.17)	8(36.36)		
特殊病理类型			6.37	＜0.05
否	52(88.14)	14(63.64)		
是	7(11.86)	8(36.36)		

注：PTENabn 为 PTEN 突变型，PTENwt 为 PTEN 野生型，PTENwt 为参照组

术（NGS）检测 POLE 核酸外切酶基因第 9 ～ 14 号外显子区域，将 EC 划分为 4 类不同预后的亚型—MMR-D 亚组、POLE EDM 亚组、p53abn 亚组和 p53wt 亚组。其结果不仅与 TCGA 各分型比例相近，更重现了 TCGA 的生存曲线，分型效果可信，其结果显示亚组间总生存期、无进展生存期、疾病特异生存率具有显著差异[9-10]。Kommoss 等[11]、Timmerman 等[12]也得出了相同的预后分级，预后由好到坏的顺序为 POLE EDM、p53wt、MMRd、p53abn。这说明该分子分型适用于临床，可提供独立预后信息。

本研究选取的 81 例患者中，21 例为 MMR-D 型，1 例为 POLE EDM 型，26 例为 p53abn 型，33 例为 p53wt 型，比例与 Talhouk 等研究团队结果相似，除去 1 例 POLE EDM 患者，其他 3 组间 Pro MisE 分子分型、高级别 G3、淋巴结转移差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$），p53abn 型对应最高比例的高级别 G3（65.38%）、非子宫内膜样组织类型（34.62%），在 4 种亚型中表现出最高侵袭性特征，如脉管浸润（26.92%）、深肌层浸润（26.92%）及淋巴转移（34.62%）。一项纳入 1 171 例 EC 患者的各亚型高危病理因素及预后 Meta 分析指出 p53abn 亚组患者预后最差，具有最高比例的高危病理因素[13]，本研究与之相符，故对于此型建议尽早开展术后辅助治疗，以改善患者预后。

PTEN 为经典的肿瘤抑制基因，具有蛋白酶及磷酸酶双特异活性，其中磷酸酶活性主要发挥抑癌作

表 3　PTEN 表达及各分子分型对淋巴结转移的多因素 Logistic 回归分析

因素	*β* 值	*SE* 值	Wald χ^2 值	*OR* 值(95%*CI*)	*P* 值
PTENabn	－1.35	0.64	4.38	0.26(0.07 ～ 0.92)	＜0.05
p53abn	1.73	0.87	3.93	5.62(1.02 ～ 31.02)	＜0.05
MMR-D	1.03	0.94	1.21	2.81(0.45 ～ 17.75)	＞0.05

用[14]。有研究用 TCGA 数据库对 PTEN 突变的 EC 患者进行生存分析，结果显示与无 PTEN 突变的 EC 患者相比，PTEN 突变的 EC 患者总生存期和无进展生存期均有所延长，并指出 PTEN 突变是无进展生存期的独立预后因素[15]。另有多项研究发现免疫组化中 PTEN 表达的丧失是 EC 有利生存的独立预测标志物，与良好的临床特征相关，如早期 FIGO 分期、无复发、无侵袭及良好的分化[15-16]。Akiyama-Abe 等[15]的研究指出 PTEN 表达的丧失与淋巴血管侵犯缺失有关，这表明失去 PTEN 表达的肿瘤可能与没有 PTEN 丧失的肿瘤相比具有更为缓慢的生物学行为，且在晚期疾病中，PTEN 丧失与良好生存之间存在更强的趋势，而在早期疾病中则较弱。PTEN 蛋白表达阴性的患者，尤其是晚期患者，可能会从靶向 PTEN 下游分子的治疗中获益更多。本研究中 PTEN 突变率为 72.8%，单因素 Logistic 回归分析结果示，PTENabn 为淋巴结转移、特殊病理类型的保护因素（均 $P < 0.05$），由此可见，PTEN 有望成为 EC 新的标志物，指导 EC 的预后评估。

本研究结果显示 p53abn 淋巴结转移率高，临床分期多为晚期，而 PTENabn 淋巴结转移率低，I ～ II 期分期多于 III ～ IV 期。约 15%的 EC 发生在年轻女性，她们可能希望避免手术绝经和/或保留生育能力，子宫内膜活检组织的分子分型及 PTEN 检测能为临床医生评估及选择手术方式、范围提供依据，为有需要的患者保留生育功能，减少不必要的淋巴清扫以减少手术并发症。

因本研究存在病例不足的缺点，POLE EDM 仅 1 例，未纳入与 PTEN 的联合分析，在后面的研究中笔者期望能获得更多的临床数据，纳入更多 POLE EDM 患者的临床病理资料，使研究结果更完整可信，同时能做好患者术后的随访，得到总生存期及无疾病进展期的临床数据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021 年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(6):501-512.

[2] 陈晓军. ESMO 子宫内膜癌诊断、治疗和随访临床指南解读[J].实用妇产科杂志,2023,39(3):182-187.

[3] 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.

[4] 谢玲玲,林荣春,林仲秋.《2022 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第 1 版)》解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(12):1227-1233.

[5] LANGDON C G. Nuclear PTEN's functions in suppressing tumorigenesis: implications for rare cancers[J]. Biomolecules,2023,13(2):259.

[6] TAO Y, LIANG B. PTEN mutation: A potential prognostic factor associated with immune infiltration in endometrial carcinoma[J]. Pathol Res Pract,2020,216(6):152943.

[7] SELIGER B, MASSA C. Modulation of lymphocyte functions in the microenvironment by tumor oncogenic pathways[J]. Front Immunol,2022,13:883639.

[8] RAO Q, LIAO J, LI Y, et al. Application of NGS molecular classification in the diagnosis of endometrial carcinoma: A supplement to traditional pathological diagnosis[J]. Cancer Med,2023,12(5):5409-5419.

[9] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers[J]. Br J Cancer,2015,113(2):299-310.

[10] 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.

[11] KOMMOSS S, MCCONECHY M K, 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.

[12] TIMMERMAN S, VAN ROMPUY A S, VAN GORP T, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D[J]. Gynecol Oncol,2020,157(1):245-251.

[13] RAFFONE A, TRAVAGLINO A, MASCOLO M, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer[J].Gynecol Oncol,2020,157(1):252-259.

[14] DENG B, KONG W, SUO H, et al. Oleic acid exhibits anti-proliferative and anti-invasive activities via the PTEN/AKT/mTOR pathway in endometrial cancer[J]. Cancers (Basel),2023,15(22):5407.

[15] AKIYAMA-ABE A, MINAGUCHI T, NAKAMURA Y, et al. Loss of PTEN expression is an independent predictor of favourable survival in endometrial carcinomas[J]. Br J Cancer,2013,109(6):1703-1710.

[16] BENBROOK D M, HOCKER J R S, MOXLEY K M, et al. Sera protein signatures of endometrial cancer lymph node metastases[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(6):3277.

收稿日期：2024-01-05

（本文编辑：陈志翔）