

子宫内膜癌组织错配修复蛋白表达及血液免疫炎症指标水平检测对术后生存的预测价值

李文超, 张东霞, 魏宏 (佳木斯市中心医院妇产科, 黑龙江佳木斯 154002)

摘要: 目的 探究子宫内膜癌(EC)组织错配修复(MMR)蛋白表达及血液免疫炎症指标水平检测对术后生存的预测价值。方法 选取2017年1月~2020年1月佳木斯市中心医院收治的118例EC患者作为研究对象。通过免疫组织化学(IHC)分析EC组织中MMR蛋白状态,并根据染色结果将患者分为MMR蛋白缺乏组(dMMR组, $n=40$)和MMR丰富组(pMMR组, $n=78$)。计算术前全身免疫炎症指数(SII);观察患者盆腔淋巴结状态;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1 β , IL-6和C反应蛋白(CRP)水平。对两组的无病生存期(DFS)和总生存期(OS)及其影响因素进行分析。结果 pMMR组与dMMR组患者年龄、FIGO分期、肿瘤组织病理学、盆腔淋巴结状态、SII比较,差异具有统计学意义($Z/t/\chi^2=3.202\sim 11.151$, 均 $P<0.05$)。pMMR组和dMMR组患者的平均DFS分别为1477和756天,平均OS分别为1588和826天,差异具有统计学意义(Log Rank $\chi^2=24.804, 30.411$, 均 $P<0.001$)。COX回归分析显示, SII是EC患者DFS的独立影响因素(Wald $\chi^2=8.152, P<0.05$); SII, 盆腔淋巴结状态和MMR状态是EC患者OS的独立影响因素(Wald $\chi^2=7.066, 5.936, 6.971$, 均 $P<0.05$)。MMR状态与SII联合预测EC患者DFS和OS的能力进一步提高, AUC分别为0.793, 0.859, 灵敏度分别为72.4%, 75.0%, 特异度分别为78.3%, 80.0%。结论 MMR状态和SII升高是EC患者术后预后不良的独立影响因素,二者组合有助于预测EC患者的DFS和OS。

关键词: 错配修复; 子宫内膜癌; 全身免疫炎症指数

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2025)06-116-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.06.021

Predictive Value of Endometrial Cancer Tissue Mismatch Repair Protein Expression and Detection of Blood Immune Inflammation Index Level for Postoperative Survival

LI Wenchao, ZHANG Dongxia, WEI Hong (Department of Obstetrics and Gynecology, Jiamusi Central Hospital, Heilongjiang Jiamusi 154002, China)

Abstract: Objective Predictive value of mismatch repair(MMR) protein expression in endometrial cancer(EC) tissues and blood immune-inflammatory marker levels on postoperative survival. **Methods** A total of 118 patients with EC who were treated at Jiamusi Central Hospital from January 2017 to January 2020 were selected as study subjects. The status of MMR proteins in endometrial cancer tissues was analyzed by immunohistochemistry, and based on the staining results, patients were divided into a MMR-deficient group (dMMR group, $n=40$) and a MMR-proficient group (pMMR group, $n=78$). The preoperative systemic immune-inflammation index (SII) was calculated. The pelvic lymph node status of the patients was observed. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , IL-6 and C-reactive protein (CRP) in the patients. Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) as well as their influencing factors were analyzed between the two groups. **Results** Comparison of age, FIGO stage, tumor histopathology, pelvic lymph node status and SII between the pMMR group and dMMR groups in patients, and the differences were statistically significant ($Z/t/\chi^2=3.202\sim 11.151$, all $P<0.05$). The average DFS of patients in pMMR group and dMMR group was 1477 days and 756 days, the average OS was 1588 and 826 days respectively, and the differences between the two groups were statistically significant (Log Rank $\chi^2=24.804, 30.411$, all $P<0.001$). COX regression analysis showed that SII was an independent influencing factor of DFS in EC patients (Wald $\chi^2=8.152, P<0.05$). SII, pelvic lymph node status and MMR status were independent influencing factors of OS in EC patients (Wald $\chi^2=7.066, 5.936, 6.971$, all $P<0.05$). The ability of combining MMR status with SII to predict DFS and OS in EC patients was further improved, with AUC of 0.793 and 0.859, sensitivity of 72.4% and 75.0%, specificity of 78.3% and 80.0%, respectively. **Conclusion** MMR status and increased SII are independent influencing factors of poor postoperative prognosis of EC patients, and their combination is helpful to predict disease-free survival and overall survival of EC patients.

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研项目(20210505010398)。

作者简介: 李文超(1984-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: bixwr27@163.com。

Keywords: mismatch repair; endometrial carcinoma; systemic immune inflammatory index

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,手术治疗方案主要包括子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术,并根据术后风险分级标准指导辅助治疗^[1]。目前的术后风险分级算法基于疾病阶段、肿瘤组织类型、分化程度和肌层浸润深度等方面进行^[2]。EC的组织病理学的风险因素可重复性有限^[3],因此针对EC测试了许多分子生物标志物。错配修复(mismatch repair, MMR)系统是一种高度保守的DNA修复机制,可以纠正DNA复制过程中产生的错配碱基对^[4]。MMR系统缺陷的特征是整个基因组的微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)超突变水平较高,引起MMR缺陷细胞的体细胞突变负担较大^[5]。目前的研究发现MMR系统的正常功能取决于MLH1(Mut L homologue 1), MSH2(Mut S homologue 2), MSH6(Mut S homologue 6)和PMS2(post-meiotic segregation increased 2)。MMR蛋白丢失可作为微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI)的标志。然而,目前关于MMR蛋白状态是否影响EC术后的疗效尚未明确。本研究的目的是确定MMR蛋白状态在预测EC患者预后中的作用,为EC的预后提供一定临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2017年1月~2020年1月收治于佳木斯市中心医院接受EC手术治疗的EC患者118例,年龄29~74(63.92 ± 9.45)岁。包括绝经前的10例女性和绝经后的108例女性。EC患者纳入标准:①临床资料完整;②术前无辅助治疗;③术后完成规范辅助治疗且随访资料完整。排除标准:①并发其他部位恶性肿瘤;②心、脑、肾等重要脏器功能下降;③患有血液系统、自身免疫性疾病;④并发急、慢性感染,且抗感染治疗效果不理想。所有患者均签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准(伦理批号:2019135)。

1.2 仪器和试剂 Ventana Benchmark Ultra设备(美国Ventana公司,型号:05342716001);MSH2抗体和PMS2抗体(美国Ventana公司,批号:G219-1129, A16-4);MSH6抗体,MLH1抗体(美国DAKO公司,批号:GA086, GA079)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集:包括年龄、组织学亚型、组织学分级、FIGO分期、淋巴血管间隙浸润,并进行回顾性审查。治疗前一天常规进行实验室检查,以检查血液学和生物化学特征。通过以下公式计算术前全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII) = 血小板计数 × 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.3.2 酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent

assay, ELISA)检测血清炎症因子水平:所有病例均在术前24 h内采集空腹肘静脉血(5 ml),样品以2 000 × g离心15 min,分离出上清液,采用ELISA检测患者血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α),白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β), IL-6和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,首先每孔添加200 μl封闭缓冲液(5g/dl 脱脂奶粉/PBS)封闭包被孔中剩余的蛋白质结合位点,用粘合塑料制品覆盖微量滴定板并在室温下孵育1h,用200 μl PBS洗涤微量滴定板两次。将100 μl 稀释样品添加到每个孔。每板都必须测定标准品(三重测定)和空白样品。在37℃下孵育90 min。移除样品,用200 μl PBS洗涤微量滴定板两次,然后用酶标仪进行检测。

1.3.3 取材及免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)法检测MMR蛋白状态:将所有手术治疗的患者的肿瘤组织进行取材,并放入10%(v/v)的中性福尔马林中进行固定,石蜡包埋,将包埋后的肿瘤组织切成5 μm厚切片并进行IHC染色,将各组肿瘤组织切片置于65℃烤箱中烘烤20min,浸入二甲苯溶液中20min,依次浸入下行梯度酒精溶液(100%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%)中脱水各5min,置于自来水中进行水化15min,随后放入pH6.0的枸橼酸钠抗原修复液中微波加热处理以恢复抗原特性,在切片上加入5%(v/v)牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)封闭液封闭,阻断非特异性抗原结合,使用一抗与一抗稀释液比例为1:50的一抗溶液MSH2(1:50), MSH6(1:50), PMS2(1:50)和MLH1(1:50)进行一抗孵育1h,室温孵育辣根过氧化物酶偶联二抗(1:1 000)1h,磷酸盐缓冲液清洗5min/3次,滴加200 μl 0.05ml/dl 二氨基联苯胺溶液,室温显色5min,滴加200 μl伊红染液浸染细胞质,自来水冲洗反蓝10min,依次浸入不同浓度的上行梯度酒精溶液(75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%)与二甲苯溶液中各3s,最后滴加中性树脂胶封片并在光镜下观察并拍照。其中,MMR缺乏(MMR-deficient, dMMR)定义为1种或多种标记物在<10%的肿瘤细胞中无核染色。MMR丰富(MMR-proficient, pMMR)定义为所有标记物核在≥10%的肿瘤细胞中核染色,见图1^[6]。

1.3.4 随访:术后前36个月每3个月进行1次随访,接下来的24个月每6个月进行1次随访。通过组织学或细胞学诊断确认疑似复发的病变。在无法评估复发病灶的组织学或细胞学的情况下,根据影像学研究进行复发诊断。总生存期(overall survival, OS)定义为从术后到死亡的持续时间(天数)。无病生存期(disease-free survival, DFS)定义为从术后至疾病复发的持续时间(天数)。随访截止日期为2023年12月31日。

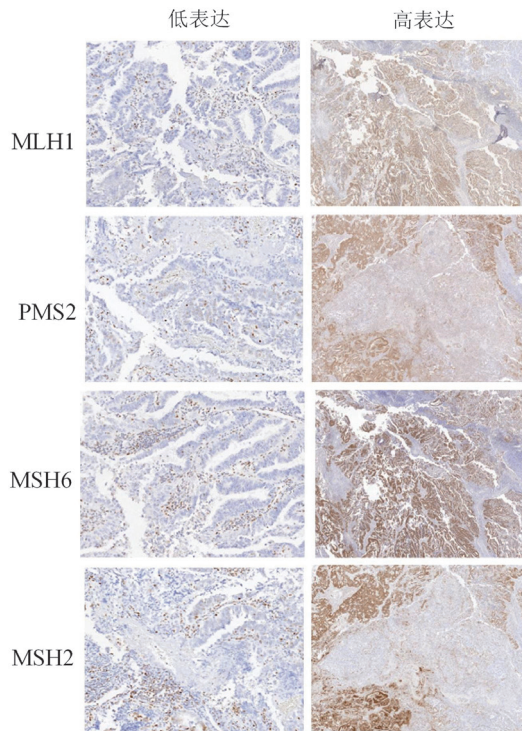


图1 子宫内膜组织中MSH2, MSH6, PMS2和MLH1的IHC图

1.4 统计学分析 使用SPSS 25.0软件分析数据。

连续变量表示为均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(P_{25} , P_{75})[$M(P_{25}, P_{75})$], 组间比较采用独立样本 t 检验或秩和检验。分类变量表示为 $n(\%)$, 组间比较采用卡方检验。采用Kaplan-Meier法计算OS和DFS, 采用对数秩检验比较两组生存率。使用COX回归模型确定EC患者DFS和OS的影响因素。使用受试者工作特征(ROC)曲线确定MMR状态与SII组合预测EC患者DFS和OS的能力。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 在纳入的118例EC患者中, 40例存在MMR缺乏, 纳入dMMR组。见表1。pMMR组与dMMR组患者在年龄、FIGO分期、肿瘤组织病理学、盆腔淋巴结状态, SII存在差异; 其中dMMR组年龄更大、FIGO I-II分期更少、肿瘤组织病理学更偏向I型、盆腔淋巴结状态偏向N0, SII炎症指数更高, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 pMMR组与dMMR组患者的DFS和OS比较 见图2。Kaplan-Meier曲线分析显示, pMMR组与dMMR组患者的平均DFS分别为1 477和756天, 平均OS分别为1 588和826天, 差异具有统计学意义(Log Rank $\chi^2=24.804, 30.411$, 均 $P < 0.001$)。

表1 pMMR组和dMMR组患者的基线特征 [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

类别	pMMR组 ($n=78$)	dMMR组 ($n=40$)	Z/t/ χ^2	P	
年龄(岁)	60.94 \pm 9.82	66.90 \pm 9.08	3.202	0.026	
FIGO分期	IA~IB	56 (71.8)	21 (52.5)	8.064	0.045
	II	12 (15.4)	5 (12.5)		
	IIIA~IIIC2	8 (10.3)	11 (27.5)		
	IVA~IVB	2 (2.6)	3 (7.5)		
肿瘤组织病理学	I型(子宫内膜样)	70 (89.7)	26 (65.0)	11.151	0.004
	II型(浆液性, 透明细胞性, 实性, 乳头状, 其他)	8 (10.3)	14 (35.0)		
肿瘤分化	G1	28 (35.9)	9 (22.5)	3.244	0.198
	G2	43 (55.1)	24 (60.0)		
	G3	7 (9.0)	7 (17.5)		
盆腔淋巴结状态	N0	72 (92.3)	30 (75.0)	6.758	0.009
	N1	6 (7.7)	10 (25.0)		
SII	596.65 \pm 299.38	888.55 \pm 363.07	4.658	< 0.001	
炎症指标	IL-6 (ng/ml)	18.25 (12.95, 29.63)	24.30 (12.33, 61.25)	0.594	0.552
	TNF- α (ng/ml)	12.10 (9.55, 18.53)	12.60 (10.00, 21.70)	0.754	0.451
	CRP (ng/ml)	7.60 (0.00, 9.91)	8.84 (0.00, 11.64)	0.742	0.458
	IL-1 β (ng/ml)	84.65 (75.28, 97.03)	83.90 (74.50, 89.98)	1.598	0.110

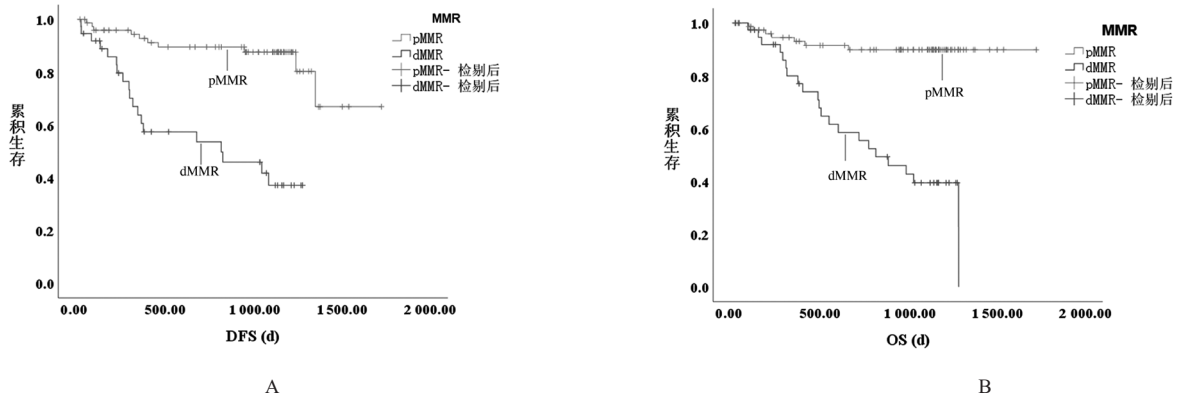


图2 pMMR组与dMMR组患者DFS (A)和OS (B)的Kaplan-Meier曲线

2.3 EC患者DFS和OS的影响因素 使用COX回归模型确定EC患者DFS和OS的影响因素,见表2,3。COX回归分析显示,SII是EC患者DFS的独立影响

表2 COX回归分析EC患者DFS的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95.0%CI	
						下限	上限
年龄	0.034	0.028	1.551	0.213	1.035	0.980	1.093
FIGO分期	0.397	0.263	2.286	0.131	1.488	0.889	2.490
肿瘤组织病理学	0.122	0.520	0.055	0.815	1.129	0.408	3.130
肿瘤分化	0.567	0.421	1.816	0.178	1.763	0.773	4.023
盆腔淋巴结状态	0.600	0.528	1.292	0.256	1.823	0.647	5.131
MMR	0.709	0.578	1.504	0.220	2.031	0.654	6.306
IL6	-0.001	0.003	0.105	0.746	0.999	0.992	1.006
TNF- α	-0.003	0.004	0.495	0.482	0.997	0.989	1.005
SII	0.002	0.001	8.152	0.004	1.002	1.001	1.003
CRP	0.022	0.045	0.242	0.623	1.022	0.936	1.116
IL-1 β	-0.006	0.016	0.139	0.710	0.994	0.963	1.026

表3 COX回归分析EC患者OS的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95.0%CI	
						下限	上限
年龄	0.040	0.027	2.147	0.143	1.041	0.987	1.097
FIGO分期	-0.112	0.261	0.183	0.669	0.894	0.536	1.492
肿瘤组织病理学	-0.227	0.518	0.193	0.661	0.797	0.289	2.198
肿瘤分化	0.217	0.440	0.242	0.623	1.242	0.524	2.945
盆腔淋巴结状态	1.479	0.556	7.066	0.008	4.388	1.475	13.056
MMR	1.449	0.595	5.936	0.015	4.259	1.328	13.663
IL6	-0.007	0.004	2.662	0.103	0.993	0.985	1.001
TNF- α	0.002	0.004	0.264	0.607	1.002	0.995	1.009
SII	0.002	0.001	6.971	0.008	1.002	1.000	1.003
CRP	0.029	0.045	0.428	0.513	1.030	0.943	1.124
IL-1 β	0.024	0.013	3.304	0.069	1.025	0.998	1.052

2.4 MMR状态与SII组合预测EC患者DFS和OS能力分析 使用ROC曲线确定MMR状态与SII组合预测EC患者DFS和OS的能力,见图3。单独使

用MMR状态预测EC患者DFS和OS的能力可接受,AUC分别为0.719,0.769,灵敏度分别为65.5%,75.0%,特异度分别为78.3%,78.9%。MMR状态

与SII联合预测EC患者DFS和OS的能力进一步提高, AUC分别为0.793, 0.859, 灵敏度分别为72.4%,

75.0%, 特异度分别为78.3%, 80.0%。

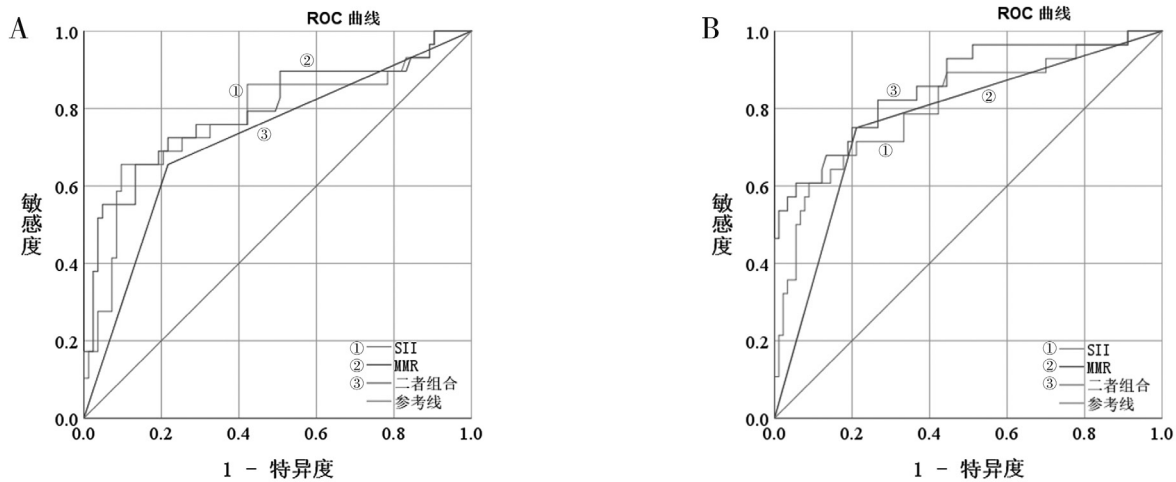


图3 MMR状态与SII组合预测EC患者DFS(A)和OS(B)的ROC曲线

3 讨论

EC是一种多因素疾病,常影响妇女的生活水平,但是引起其发展和进展的分子机制知之甚少。随着全球范围内EC发病率的增加,进一步开发准确的生物标志物对EC预后进行风险分层十分重要,近年来有部分指标被认为是EC预后的生物标志物,如PEG10^[7]。同时分子诊断工具被认为是提高EC前病变和恶性病变鉴别诊断的新方法,因此具体阐明EC的分子和遗传特征,变得极其重要^[8]。

EC患者进行基因检测时可以观察到多种遗传改变,包括MSI, PTEN, K-RAS和 β -连环蛋白基因突变以及表观遗传改变,如异常DNA甲基化和组蛋白修饰,它们在癌症发展中起着重要作用^[9-10]。其中,大约30%的EC患者表现出MMR途径的缺陷^[11]。MMR缺陷会导致MSI,其特征是高水平的基因突变。MMR缺陷型EC大多是偶发性的,由MLH1启动子的高甲基化引起,或由其他MMR基因MSH2, MSH6或PMS2的沉默引起^[12]。本研究结果根据在EC患者组织中MSH2, MSH6, PMS2和MLH1表达情况,确定了40例存在dMMR,并发现dMMR患者的DFS和OS均较pMMR患者显著降低,表明MMR缺陷可能与EC患者的预后不良有关。

MMR蛋白作为EC的预测和预后生物标志物已被广泛研究,MMR蛋白缺乏可预测疾病高危特征的存在^[11]。一些研究在多变量分析中报告了MMR缺乏与EC患者预后不良有关,并且在控制风险标准后,表观遗传MMR缺陷与淋巴结转移独立相关^[14]。此外,表观遗传MMR缺陷被发现是传统风险分层算法中考虑的因素之外的一个独立的复发预测因子。传统的基于子宫的风险分层算法可能无法完全反映MMR缺陷肿瘤的复发风险^[15-16]。与先前研究不完

全一致,本研究结果表明COX回归分析显示MMR缺陷可作为EC患者OS的独立影响因素,但未显示MMR缺陷可作为EC患者DFS的独立影响因素,这可能是由于本研究纳入的患者中有部分高FIGO分期患者,不同于以往研究的研究对象均为FIGO I-II分期,可能与本实验中的样本量不足有关。

炎症反应在肿瘤的发生发展中起着重要作用^[17-18]。最近,一种新的炎症指数-基于外周中性粒细胞、血小板和淋巴细胞计数的SII被发现是癌症患者的有用预测指标^[19]。本研究结果发现,dMMR组的SII水平显著高于pMMR组,表明SII水平变化可能与EC患者MMR缺陷有关,然而关于其中潜在机制尚不清楚。淋巴细胞通过分泌细胞因子如干扰素 γ (IFN- γ)和TNF- α 在控制肿瘤生长中相互作用。因此,低淋巴细胞计数可能反映了宿主免疫监视功能受损,这可能导致预后不良的原因^[20]。最近在结直肠癌中发现dMMR肿瘤与局部免疫浸润相关^[21]。此外,生物信息学分析表明,炎症反应是dMMR和pMMR肿瘤患者基因表达差异的主要原因^[22]。该研究结果发现,MMR状态与SII组合提高了单独使用MMR状态预测EC患者DFS和OS的能力。结果表明,MMR状态与SII相结合对指导EC患者的术后随访和后续治疗更有用。

但本研究仍存在一些局限性。首先,我们的研究是在单个医院进行的,实验范围比较局限。其次是这项研究的回顾性,在数据选择和分析中容易出现偏差。第三,由于这项研究涵盖了很长的研究期,治疗选择的变化可能会影响研究中纳入患者的生存。为了消除这些偏差并验证当前研究的结果,需要未来更大规模的研究,尤其是前瞻性随机或倾向评分匹配的研究。

总之,本文的研究结果表明,MMR状态和SII升

高是EC患者术后预后不良的独立影响因素,二者组合有助于预测EC患者的DFS和OS,为EC的预后提供临床指导,进一步说明EC组织MMR蛋白表达及血液免疫炎症指标水平检测对术后生存的预测价值较高。

参考文献:

- [1] 张清泉,王世军. 子宫内瘤手术质量控制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(1):25-27.
ZHANG Q Q, WANG S J. Quality control of surgery for endometrial cancer[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2022, 38(1): 25-27.
- [2] CONCIN N, MATIAS-GUIU X, VERGOTE I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2021, 31(1): 12-39.
- [3] BOENNELYCKE M, PETERS E E M, LÉON-CASTILLO A, et al. Prognostic impact of histological review of high-grade endometrial carcinomas in a large Danish cohort[J]. Virchows Archiv, 2021, 479(3): 507-514.
- [4] LOUKOVAARA M, PASANEN A, BUTZOW R. Mismatch repair deficiency as a predictive and prognostic biomarker in molecularly classified endometrial carcinoma [J]. Cancers, 2021, 13(13): 3124.
- [5] RAFFONE A, CATENA U, TRAVAGLINO A, et al. Mismatch repair-deficiency specifically predicts recurrence of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma after conservative treatment: a multi-center study[J]. Gynecologic Oncology, 2021, 161(3): 795-801.
- [6] DEDEURWAERDERE F, CLAES K B, VAN DORPE J, et al. Comparison of microsatellite instability detection by immunohistochemistry and molecular techniques in colorectal and endometrial cancer[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 12880.
- [7] 伍雯莹,黄娅芬,梅巧. 子宫内瘤组织中IGF2BP1 mRNA, PEG10 mRNA表达及与增殖基因表达的相关性和预后研究[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(4):16-22.
WU W Y, HUANG Y F, MEI Q. Expression of IGF2BP1 mRNA and PEG10 mRNA in endometrial cancer tissues and their correlation with proliferation gene expression and prognosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(4): 16-22.
- [8] INOUE F, SONE K, TOYOHARA Y, et al. Targeting epigenetic regulators for endometrial cancer therapy: its molecular biology and potential clinical applications[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(5): 2305.
- [9] 陆瑞,郭红霞,吴苗苗,等. KIF18B通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进子宫内瘤细胞增殖和转移的实验研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(5):58-62, 69.
LU R, GUO H X, WU M M, et al. Experimental study on KIF18B promoting proliferation and metastasis of endometrial cancer cells by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(5): 58-62, 69.
- [10] ILANGO S, PAITAL B, JAYACHANDRAN P, et al. Epigenetic alterations in cancer[J]. Frontiers in Bioscience, 2020, 25(6): 1058-1109.
- [11] RIEDINGER C J, ESNAKULA A, HAIGHT P J, et al. Characterization of mismatch-repair (MMR)/microsatellite instability (MSI)-discordant endometrial cancers[J]. Cancer, 2023, 130(3): 385-399.
- [12] HUANG M, HUNTER T, FEIN L A, et al. Lost opportunities for mismatch repair (MMR) screening among minority women with endometrial cancer[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 11712.
- [13] 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]. Gynecologic Oncology, 2020, 157(1): 245-251.
- [14] 张亚军,刘斐丽,江月,等. 子宫内瘤组织中dMMR蛋白和miRNA Let-7表达水平及临床价值的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(3):48-52, 108.
ZHANG Y J, LIU P L, JIANG Y, et al. Expression level and clinical value of dMMR proteins and miRNA Let-7 in endometrial carcinoma tissue[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(3): 48-52, 108.
- [15] GUO Y, LIU Y, ZHANG W, et al. The clinicopathological characteristics, prognosis and immune microenvironment mapping in MSI-H/MMR-D endometrial carcinomas[J]. Discover Oncology, 2022, 13(1): 12.
- [16] RIEDINGER C J, BROWN M, HAIGHT P J, et al. Epigenetic MMR defect identifies a risk group not accounted for through traditional risk stratification algorithms in endometrial cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1147657.
- [17] LEI H F, XU S X, MAO X D, et al. Systemic immune-inflammatory index as a predictor of lymph node metastasis in endometrial cancer[J]. Journal of Inflammation Research, 2021, 14: 7131-7142.
- [18] CROSBIE E J, KITSON S J, MCALPINE J N, et al. Endometrial cancer[J]. Lancet, 2022, 399(10333): 1412-1428.
- [19] HUANG Y H, CHEN Y, ZHU Y, et al. Postoperative systemic immune-inflammation index (SII): a superior prognostic factor of endometrial cancer[J]. Frontiers in Surgery, 2021, 8: 704235.
- [20] LOI S, MICHIELS S, ADAMS S, et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition[J]. Annals of Oncology, 2021, 32(10): 1236-1244.
- [21] GUNNARSSON U, STRIGARD K, EDIN S, et al. Association between local immune cell infiltration, mismatch repair status and systemic inflammatory response in colorectal cancer[J]. Journal of Translational Medicine, 2020, 18(1): 178.
- [22] LI J J, ZHANG Y W, XU Q, et al. Systemic inflammatory markers of resectable colorectal cancer patients with different mismatch repair gene status[J]. Cancer Management and Research, 2021, 13: 2925-2935.

收稿日期: 2024-08-04

修回日期: 2024-10-12