

· 论著 · 生殖健康研究 ·

子宫内膜癌患者微卫星不稳定性及其临床意义研究



扫描二维码
查看原文

肖婧¹, 吴颖^{2*}

【摘要】 背景 子宫内膜癌是女性常见恶性肿瘤之一, 近年来微卫星不稳定性在子宫内膜癌进展中的作用逐渐受到重视, 但关于微卫星不稳定性与子宫内膜癌患者临床病理特征及预后的关系研究较少见。目的 分析子宫内膜癌患者微卫星不稳定性及其临床意义。方法 选取2015年1月至2020年12月在湖北医药学院附属十堰市人民医院进行手术治疗的子宫内膜癌患者248例, 收集其癌组织标本, 采用免疫组织化学法检测MutL同源物1 (MLH1)、MutS同源物2 (MSH2)、MutS同源物6 (MSH6)、减数分裂后分离蛋白 (PMS2) 表达情况。分析微卫星不稳定性与子宫内膜癌患者临床病理特征及预后的关系。结果 子宫内膜样腺癌患者MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达缺失率分别为32.6% (78/239)、22.2% (53/239)、2.9% (7/239)、65.7% (157/239); 子宫内膜鳞癌患者MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达缺失率分别为5/5、3/5、5/5、4/5; 子宫内膜透明细胞癌患者MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达缺失率分别为4/4、2/4、3/4、2/4。不同病理类型子宫内膜癌患者MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达缺失率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。子宫内膜样腺癌患者高微卫星不稳定性 (MSI-H)、低微卫星不稳定性 (MSI-L)、微卫星稳定性 (MSS) 发生频率分别为19.7% (47/239)、34.7% (83/239)、45.6% (109/239); 子宫内膜鳞癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率分别为4/5、1/5、0; 子宫内膜透明细胞癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率分别为3/4、1/4、0。不同病理类型子宫内膜癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同年龄、肿瘤分化程度子宫内膜癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同肌层侵犯深度子宫内膜癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MSI-H、MSI-L、MSS子宫内膜癌患者总生存期、无病生存期的Kaplan-Meier生存曲线比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Cox比例风险模型分析结果显示, 错配修复蛋白 (MMRP) 表达情况是子宫内膜癌患者总体生存情况的独立影响因素 ($P < 0.05$), 但并非无病生存情况的独立影响因素 ($P > 0.05$)。结论 微卫星不稳定性与子宫内膜癌患者病变进展及预后有关, 检测微卫星不稳定性对子宫内膜癌的临床防治有一定参考价值。

【关键词】 子宫内膜肿瘤; 微卫星不稳定性; DNA错配修复; 随访研究

【中图分类号】 R 737.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.013

肖婧, 吴颖. 子宫内膜癌患者微卫星不稳定性及其临床意义研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (3): 275-279, 284. [www.chinagp.net]

XIAO J, WU Y. Microsatellite instability and its clinical significance in endometrial carcinoma [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (3): 275-279, 284.

Microsatellite Instability and Its Clinical Significance in Endometrial Carcinoma XIAO Jing¹, WU Ying^{2*}

1.Department of Pathology, Shiyan People's Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan 442000, China

2.Clinical Laboratory, Shiyan People's Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan 442000, China

*Corresponding author: WU Ying, Technician-in-charge; E-mail: wingds0612@qq.com

【Abstract】 **Background** The role of microsatellite instability in the progression of endometrial cancer, a common cancer in women, has obtained increasing attentions in recent years. However, there are few studies regarding the association of microsatellite instability with clinicopathologic features and prognosis in patients with endometrial cancer. **Objective** To investigate the microsatellite instability and its clinical significance in patients with endometrial carcinoma. **Methods** A total of 248 endometrial cancer patients who underwent surgery in Shiyan People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine from January 2015 to December 2020 were selected. Their cancer tissue specimens were collected to detect the expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 by immunohistochemistry. Relations of microsatellite instability with clinicopathologic features

1.442000 湖北省十堰市, 湖北医药学院附属十堰市人民医院病理科

2.442000 湖北省十堰市, 湖北医药学院附属十堰市人民医院检验科

*通信作者: 吴颖, 主管技师; E-mail: wingds0612@qq.com

本文数字出版日期: 2021-09-30

and prognosis were analyzed. **Results** The rates of lost expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 were 32.6% (78/239), 22.2% (53/239), 2.9% (7/239) and 65.7% (157/239), respectively, in patients with endometrioid adenocarcinoma. For those with endometrial squamous cell carcinoma, the rates of lost expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 were 5/5, 3/5, 5/5 and 4/5, respectively. And rates of lost expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 were 4/4, 2/4, 3/4, and 2/4, respectively, in those with endometrial clear cell carcinoma. The rates of lost expression of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 varied significantly by the pathological pattern of endometrial carcinoma ($P<0.05$). The prevalence of high-level microsatellite instability (MSI-H), low-level microsatellite instability (MSI-L) and microsatellite stability (MSS) was 19.7% (47/239), 34.7% (83/239) and 45.6% (109/239), respectively, in patients with endometrioid adenocarcinoma. The prevalence of MSI-H, MSI-L and MSS was 4/5, 1/5 and 0, respectively, in patients with endometrial squamous cell carcinoma. And that of MSI-H, MSI-L and MSS was 3/4, 1/4 and 0, respectively, in patients with endometrial clear cell carcinoma. The prevalence of MSI-H, MSI-L and MSS differed significantly by the pathological pattern of endometrial carcinoma ($P<0.05$). The prevalence of MSI-H, MSI-L and MSS was associated with the depth of myometrial invasion ($P<0.05$), but was not associated with age and degree of histologic differentiation of endometrial cancer ($P>0.05$). There were no significant differences of Kaplan-Meier curves for overall survival and disease-free survival in endometrial cancer patients with MSI-H, MSI-L and MSS ($P>0.05$). Cox proportional hazards regression analysis results showed that the expression of mismatch repair protein was not the independent influencing factor for disease-free survival ($P>0.05$), but for overall survival ($P<0.05$) in patients with endometrial cancer. **Conclusion** Microsatellite instability is correlated with the progression and prognosis of endometrial cancer, so detecting it may have some referential value for clinical prevention and treatment of endometrial cancer.

【Key words】 Endometrial neoplasms; Microsatellite instability; DNA mismatch repair; Follow-up studies

子宫内膜癌是全球女性第六大常见癌症,近年来其发病率呈现升高趋势,发病年龄呈现年轻化趋势。根据子宫内膜癌的发生是否与雌激素存在关联可将其分为 I 型(包括子宫内膜样腺癌和黏液腺癌)和 II 型(包括浆液性腺癌和透明细胞癌)^[1]。正常组织 DNA 修复系统称为“错配修复”,其主要作用是在 DNA 复制错误时进行纠正,而错配修复基因是人体内负责检查碱基配对时是否出现错误并进行修正的基因。研究表明,基因突变是诱导肿瘤发生的重要原因,而肿瘤细胞缺乏错配修复机制、基因突变可能性增加,这个过程被称为“微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)”^[2]。根据 MSI 发生频率可将其分为高微卫星不稳定性(MSI-H)、低微卫星不稳定性(MSI-L)及微卫星稳定性(microsatellite stability, MSS)。研究表明,MSI 是导致肿瘤发生、发展的重要原因,与子宫内膜癌患者发病年龄、肿瘤位置及肿瘤分化程度等临床病理特征均有一定相关性^[3]。

错配修复蛋白(mismatch repair protein, MMRP)主要包括 MutL 同源物 1 (MutL homolog1, MLH1)、MutS 同源物 2 (MutS protein homolog 2, MSH2)、MutS 同源物 6 (MutS homolog 6, MSH6)、减数分裂后分离蛋白(post-meiotic segregation, PMS2)。研究表明,MMRP 与多种癌症患者预后密切相关,其中 MLH1 是一种关键的 MMRP,在维持基因组稳定性和减少 DNA 损伤反应方面具有重要作用^[4];MSH2 也是一种关键的 MMRP,主要参与 DNA 修复及活性氧清除^[5];MSH6 突变可能引起胶质瘤细胞基因组超突变并加速肿瘤进

本研究价值:

本研究通过分析子宫内膜癌患者临床病理特征及微卫星不稳定性发现,微卫星不稳定性与肌层侵犯深度有关,错配修复蛋白表达情况是子宫内膜癌患者总体生存情况的独立影响因素,因此微卫星不稳定性与子宫内膜癌患者病变进展及预后有关,检测微卫星不稳定性对子宫内膜癌的临床防治有一定参考价值。

展^[6];PMS2 可与 MLH1 一起作为异源二聚体形成与 MutS α 复合物相关的 MutL α 复合物,主要作用是修复单核苷酸错配^[7]。此外,还有研究发现 PMS2 基因参与肿瘤细胞凋亡途径,PMS2 基因缺失小鼠虽会发生淋巴瘤和肉瘤但不会发生胃肠道肿瘤,缺乏 PMS2 的小鼠表型与 MLH1 基因敲除小鼠无法区分^[8]。近年研究发现,错配修复基因 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 突变或功能缺失易导致子宫内膜癌易感性增加^[9]。本研究旨在分析子宫内膜癌患者 MSI 及其临床意义,以期为临床有效防治子宫内膜癌提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2020 年 12 月在湖北医药学院附属十堰市人民医院进行手术治疗的子宫内膜癌患者 248 例,平均年龄(53.9 \pm 12.7)岁,均经病理学检查确诊为子宫内膜癌,并至少由 2 位经验丰富的医师结合多普勒彩超及磁共振图像确定肿瘤分化程度、肌层侵犯深度及是否有淋巴结转移。248 例子宫内膜癌患者中子宫内膜样腺癌 239 例、鳞癌 5 例、透明细胞癌 4 例。本研究经湖北医药学院附属十堰市人民医院伦理

委员会审核批准,所有患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)术前未行辅助放、化疗;(2)临床、病理资料齐全;(3)完成基因芯片MSI表型检测。排除标准:合并其他肿瘤;依从性差;既往有子宫或宫颈手术史。

1.3 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达情况 收集所有患者癌组织标本,采用免疫组织化学法检测MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达情况。MLH1、MSH2、MSH6、PMS2中任一项表达缺失判定为MSI-L,2项及以上表达缺失判定为MSI-H;MLH1、MSH2、MSH6、PMS2均呈阳性表达则判定为MSS。

1.4 生存情况 通过查询病历、门诊随访及电话随访等方式获得所有患者生存情况,分析其总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease free survival, DFS);随访截止时间为2020年12月,终点事件为患者死亡。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计数资料以相对数表示,采用 χ^2 检验;绘制Kaplan-Meier生存曲线以分析不同MSI发生频率的子宫内膜癌患者OS、DFS,采用Log-rank检验;采用Cox比例风险模型分析MMRP表达情况与子宫内膜癌患者预后的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达情况 子宫内膜样腺癌患者MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达缺失率分别为32.6%(78/239)、22.2%(53/239)、2.9%(7/239)、65.7%(157/239);子宫内膜鳞癌患者MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达缺失率分别为5/5、3/5、5/5、4/5;子宫内膜透明细胞癌患者MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达缺失率分别为4/4、2/4、3/4、2/4。不同病理类型子宫内膜癌患者MLH1、MSH2、MSH6、PMS2表达缺失率比较,差异有统计学意义(χ^2 值分别为8.361、11.265、21.142、5.723, P 值分别为0.032、0.027、0.001、0.042)。

2.2 MSI发生频率 子宫内膜样腺癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率分别为19.7%(47/239)、34.7%(83/239)、45.6%(109/239);子宫内膜鳞癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率分别为4/5、1/5、0;子宫内膜透明细胞癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率分别为3/4、1/4、0。不同病理类型子宫内膜癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率比较,差异有统计学意义($\chi^2=0.307, P=0.025$)。

2.3 MSI与子宫内膜癌患者临床病理特征间的关系 不同年龄、肿瘤分化程度及有无淋巴结转移的子宫内膜癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率比较,差异无统计

学意义($P > 0.05$);不同肌层侵犯深度子宫内膜癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 MSI与子宫内膜癌患者临床病理特征间的关系[n(%)]
Table 1 Relationship between microsatellite instability and clinicopathologic features in patients with endometrial cancer

临床病理特征	例数	MSI-H	MSI-L	MSS	χ^2 值	P 值
年龄(岁)					6.257	0.208
≤45	69	15(21.7)	28(40.6)	26(37.7)		
>45	179	38(21.2)	68(38.0)	73(40.8)		
肿瘤分化程度					11.226	0.136
高	36	5(13.9)	7(19.4)	24(66.7)		
中	135	34(25.2)	46(34.1)	55(40.7)		
低	77	17(22.1)	23(29.8)	37(48.1)		
肌层侵犯深度					15.204	0.003
<1/2	166	25(15.1)	38(22.9)	103(62.0)		
≥1/2	82	11(13.4)	27(32.9)	44(53.7)		
淋巴结转移					7.294	0.183
有	94	22(23.4)	25(26.6)	47(50.0)		
无	154	27(17.5)	35(22.7)	92(59.7)		

注:MSI-H=高微卫星不稳定性,MSI-L=低微卫星不稳定性,MSI=微卫星稳定性

2.4 生存情况 248例子宫内膜癌患者随访时间为32~60个月,中位随访时间为49个月,共5例患者失访。MSI-H、MSI-L、MSS子宫内膜癌患者中位OS分别为39、46、48个月,中位DFS分别为32、42、43个月,但MSI-H、MSI-L、MSS子宫内膜癌患者OS、DFS的Kaplan-Meier生存曲线比较,差异无统计学意义(χ^2 值分别为12.293、9.382, P 值分别为1.204、1.735),见图1、2。

2.5 MMRP与子宫内膜癌患者预后的关系 以MMRP表达情况(赋值:MSS=0,MSI-L=1,MSI-H=3)、肿瘤分化程度(赋值:低=0,中=1,高=2)、淋巴结转移(赋值:无=0,有=1)、肌层侵犯深度(赋值:<1/2=0,≥1/2=1)为自变量,以子宫内膜癌患者生存情况[总体生存(赋值:否=0,是=1),无病生存(赋值:否=0,是=1)]为因变量进行Cox比例风险模型分析,结果显示,MMRP表达情况是子宫内膜癌患者总体生存情况的独立影响因素($P < 0.05$),但并非无病生存情况的独立影响因素($P > 0.05$),见表2。

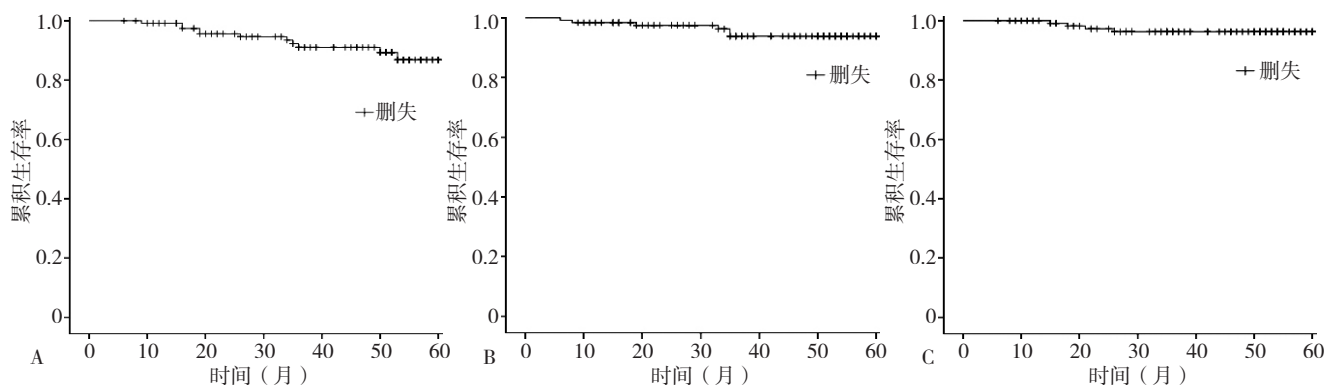
3 讨论

子宫内膜癌和林奇综合征(Lynch syndrome)是常见的两种由错配修复基因突变及缺失诱导的恶性肿瘤。吴颖虹等^[10]研究表明,MSH2和MSH6缺失的子宫内膜癌患者林奇综合征发生率较高;SHIKAMA等^[11]研究表明,分析MMRP表达情况能为确定子宫内膜癌患

者生存率及制定辅助治疗、精准治疗方案提供有效线索; ENGELC 等^[12]进行的一项随访研究发现, MSH2、MLH1 致病性变异患者 10 年内晚期腺瘤发生率分别为 17.8%、7.7%, 均高于 MSH6 致病性变异患者。本研究结果显示, 239 例子宫内膜样腺癌患者 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 表达缺失率分别为 32.6%、22.2%、2.9%、65.7%, PMS2 表达缺失率最高, 其次为 MLH1、MSH2, MSH6 表达缺失率最低; 5 例子宫内膜鳞癌患者 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 表达缺失率分别为 5/5、

3/5、5/5、4/5, 4 例子宫内膜透明细胞癌患者 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 表达缺失率分别为 4/4、2/4、3/4、2/4, 提示子宫内膜鳞癌和子宫内膜透明细胞癌患者 MMRP 表达缺失率均较高, 但这两种病理类型患者数量较少, 代表性有限。

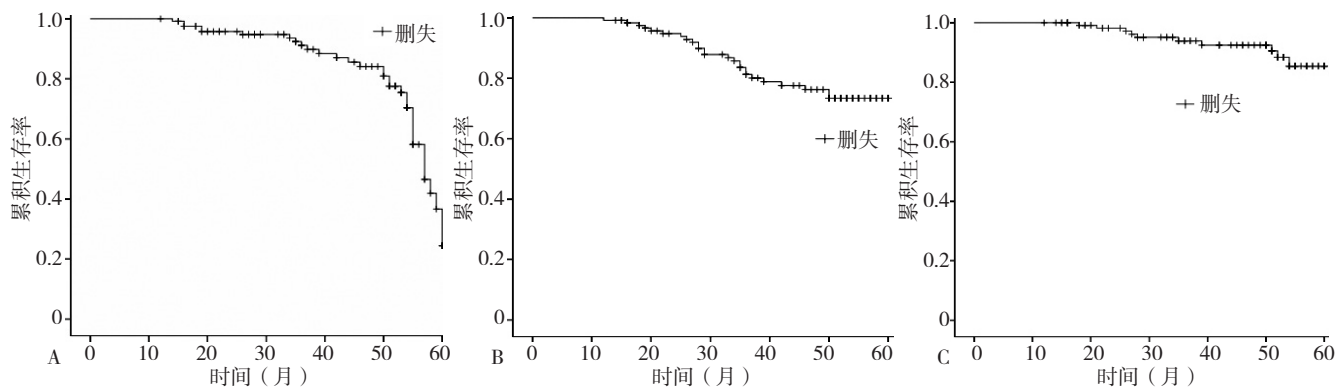
近期研究发现, 在全筛查人群中发现的 MLH1/PMS2 缺陷子宫内膜癌患者多表现为 MLH1 高度甲基化^[13], 而与 MMR 基因完整的子宫内膜癌患者相比, MMR 基因缺失的子宫内膜癌患者病变进展更趋于恶化,



注: A 为高微卫星不稳定性 (MSI-H), B 为低微卫星不稳定性 (MSI-L), C 为微卫星稳定性 (MSS)

图 1 不同 MSI 发生频率子宫内膜癌患者 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves for overall survival in endometrial cancer patients with low- and high-level microsatellite instability, and microsatellite stability



注: A 为 MSI-H, B 为 MSI-L, C 为 MSS

图 2 不同 MSI 发生频率子宫内膜癌患者 DFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves for disease-free survival in endometrial cancer patients with low- and high-level microsatellite instability, and microsatellite stability

表 2 MMRP 与子宫内膜癌患者预后关系的 COX 比例风险模型分析

Table 2 COX proportional hazards regression analysis of the relationship between the expression of mismatch repair protein and prognosis in patients with endometrial cancer

变量	总体生存情况					无病生存情况				
	B	SE	Wald χ^2 值	HR (95%CI)	P 值	B	SE	Wald χ^2 值	HR (95%CI)	P 值
MMRP	0.652	0.334	3.811	4.128 (2.471, 6.854)	0.012	0.016	0.159	0.010	1.016 (0.744, 1.387)	0.133
淋巴结转移	0.452	0.279	2.625	3.581 (1.792, 5.842)	0.021	0.355	0.353	1.011	2.735 (1.207, 4.628)	0.010
肿瘤分化程度	0.434	0.274	2.508	1.554 (0.902, 2.642)	0.113	0.859	0.608	1.998	1.423 (0.859, 1.907)	0.434
肌层浸润程度	0.065	0.182	0.129	1.067 (0.748, 1.524)	0.720	0.452	0.524	0.744	1.147 (0.713, 1.645)	0.327

注: MMRP= 错配修复蛋白

预后较差^[14]。SEGURA等^[15]在一项人群筛查研究中发现, MLH1启动子甲基化和林奇综合征在子宫内膜癌患者中出现的比例分别为47%和12%, 后经测序发现子宫内膜癌患者多为MSI-H, 且约88%的患者为超突变, 但MSS与MSI-H肿瘤病理特征无明显差异。CHU等^[16]研究认为, MMRP表达缺陷在年轻子宫内膜癌患者中具有重要作用, 其中MSH6表达缺陷是最常见的影响因素, 且MSH6表达缺陷引起的子宫内膜癌表型与MLH1或MSH2表达缺陷引起的子宫内膜癌表型不同。

研究表明, MMRP表达缺失可能与子宫内膜癌严重程度有一定相关性, MSI-H子宫内膜癌患者几乎所有的MMRP发生突变, 而MSS或MSI-L子宫内膜癌患者约64%的MMRP发生突变^[17]。ETO等^[18]通过荧光技术分析子宫内膜癌患者MSI发现, 子宫内膜癌患者临床特征与MSI密切相关, MSI具有生物相关性和潜在实用性, 会增加人类子宫内膜癌基因组不稳定性和复杂性。陈功等^[19]研究认为, MSI在结直肠癌患者治疗方面尤其是寻找潜在有效标志物和制定不同作用机制的药物联合治疗方案等方面具有重要临床意义。本研究结果显示, 239例子宫内膜腺癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率分别为19.7%、34.7%、45.6%, 5例子宫内膜鳞癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率分别为4/5、1/5、0, 4例子宫内膜透明细胞癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率分别为3/4、1/4、0; 进一步分析发现, 不同年龄、肿瘤分化程度子宫内膜癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率间无统计学差异, 但不同肌层侵犯深度子宫内膜癌患者MSI-H、MSI-L、MSS发生频率间存在统计学差异, 提示MSI与子宫内膜癌患者肌层侵犯深度有关, 而由于肌层侵犯深度是子宫内膜癌患者预后的独立危险因素^[20], 因此推测MSI可能与子宫内膜癌患者预后有关。

POPESCU等^[21]通过免疫组织化学法检测结肠癌患者MSI发现, 结肠癌患者MSI发生率约为16.3%, 而MSI-H是一种独特的结肠癌分子表型。RUIZ等^[22]通过对212例子宫内膜癌患者进行研究发现, MMR基因表达缺失与子宫内膜癌患者OS或PFS无关。本研究通过绘制Kaplan-Meier生存曲线发现, MSI-H、MSI-L、MSS子宫内膜癌患者OS、DFS的Kaplan-Meier生存曲线间无统计学差异, 这与RUIZ等^[22]研究结果相符; 进一步行Cox比例风险模型分析发现, MMRP表达情况是子宫内膜癌患者总体生存情况的独立影响因素, 但并非无病生存情况的独立影响因素。

综上所述, MSI与子宫内膜癌患者病变进展及预后有关, 检测MSI对子宫内膜癌的临床防治有一定参考价值, 但本研究样本量有限, 纳入分析的临床病理特征不足, 且未深入分析MMRP表达缺失的原因及机制, 有待今后进一步深入研究。

作者贡献: 肖婧进行文章的构思、研究的设计与可行性分析、文献/资料收集与整理, 负责撰写论文; 肖婧、吴颖进行论文及英文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BI Q, BI G, WANG J, et al. Diagnostic accuracy of MRI for detecting cervical invasion in patients with endometrial carcinoma: a meta-analysis [J]. *J Cancer*, 2021, 12 (3): 754-764. DOI: 10.7150/jca.52797.
- [2] SINGHAK, TALSETH-PALMER B, MCPHILLIPS M, et al. Targeted sequencing of genes associated with the mismatch repair pathway in patients with endometrial cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (7): e0235613. DOI: 10.1371/journal.pone.0235613.
- [3] LAWRENCE J, RICHER L, ARSENEAU J, et al. Mismatch repair universal screening of endometrial cancers (MUSE) in a Canadian cohort [J]. *Curr Oncol*, 2021, 28 (1): 509-522. DOI: 10.3390/curoncol28010052.
- [4] LIU K, WANG Y, ZHU Q, et al. Aberrantly expressed HORMAD1 disrupts nuclear localization of MCM8-MCM9 complex and compromises DNA mismatch repair in cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (7): 519. DOI: 10.1038/s41419-020-2736-1.
- [5] ZHANG M, XIANG S, JOO H Y, et al. HDAC6 deacetylates and ubiquitinates MSH2 to maintain proper levels of MutS α [J]. *Mol Cell*, 2014, 55 (1): 31-46. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.04.028.
- [6] XIE C, SHENG H, ZHANG N, et al. Association of MSH6 mutation with glioma susceptibility, drug resistance and progression [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5 (2): 236-240. DOI: 10.3892/mco.2016.907.
- [7] CHEN P C, DUDLEY S, HAGEN W, et al. Contributions by MutL homologues Mlh3 and Pms2 to DNA mismatch repair and tumor suppression in the mouse [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (19): 8662-8670. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0742.
- [8] LICCARDO R, RAGIONE C D, MITILINI N, et al. Novel variants of unknown significance in the PMS2 gene identified in patients with hereditary colon cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6719-6725. DOI: 10.2147/CMAR.S167348.
- [9] D'ARCY B M, BLOUNT J, PRAKASH A. Biochemical and structural characterization of two variants of uncertain significance in the PMS2 gene [J]. *Human Mutat*, 2019, 40 (4): 458-471. DOI: 10.1002/humu.23708.
- [10] 吴颖虹, 王仁杰, 贾志红, 等. Lynch综合征相关遗传基因及病理诊断对临床的指导价值[J]. *中国当代医药*, 2019, 26 (1): 8-10, 15, 封4. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2019.01.004.
WU Y H, WANG R J, JIA Z H, et al. Clinical guidance value of Lynch syndrome related genetic genes and pathological diagnosis [J]. *China Modern Medicine*, 2019, 26 (1): 8-10, 15, back cover. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2019.01.004.
- [11] SHIKAMA A, MINAGUCHI T, MATSUMOTO K, et al. Clinicopathologic implications of DNA mismatch repair status in endometrial carcinomas [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140 (2): 226-233. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.032.

- J Low Genit Tract Dis, 2020, 24 (2) : 102-131. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000525.
- [8] STONEHOCKER J. Cervical cancer screening in pregnancy [J] . Obstet Gynecol Clin North Am, 2013, 40 (2) : 269-282. DOI: 10.1016/j.ogc.2013.03.005.
- [9] 唐梦莹, 尤志学. 妊娠期宫颈癌前病变诊治的研究进展 [J] . 中华妇产科杂志, 2020, 55 (6) : 420-424. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200209-00085.
- TANG M Y, YOU Z X. Progresses in diagnosis and treatment of cervical precancerous lesion during pregnancy [J] . Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 55 (6) : 420-424. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200209-00085.
- [10] 吴霞, 黄醒华, 张为远. 液基细胞学筛查妊娠期妇女宫颈病变的临床研究 [J] . 中华妇产科杂志, 2006, 41 (10) : 689-692.
- WU X, HUANG X H, ZHANG W Y. Fluid-based thin-layer method for screening of squamous intraepithelial lesions in pregnant women [J] . Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2006, 41 (10) : 689-692.
- [11] ARAKAWA A, ICHIKAWA H, KUBO T, et al. Vaginal transmission of cancer from mothers with cervical cancer to infants [J] . N Engl J Med, 2021, 384 (1) : 42-50. DOI: 10.1056/nejmoa2030391.
- [12] MA X Q, LAKSHMIPRIYA T, GOPINATH S C B. Recent advances in identifying biomarkers and high-affinity aptamers for gynecologic cancers diagnosis and therapy [J] . J Anal Methods Chem, 2019, 2019: 5426974. DOI: 10.1155/2019/5426974.
- [13] ZHU Y, REN C, YANG L, et al. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HR-HPV E6/E7 mRNA detection, and HR-HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS [J] . BMC Cancer, 2019, 19 (1) : 271. DOI: 10.1186/s12885-019-5492-9.
- [14] REN C, ZHU Y, YANG L, et al. Prognostic and diagnostic validity of p16/Ki-67, HR-HPV E6/E7 mRNA, and HR-HPV DNA in women with ASCUS: a follow-up study [J] . Virol J, 2019, 16 (1) : 143. DOI: 10.1186/s12985-019-1251-4.
- [15] CATTANI P, SIDDU A, D'ONGHIA S, et al. RNA (E6 and E7) assays versus DNA (E6 and E7) assays for risk evaluation for women infected with human papillomavirus [J] . J Clin Microbiol, 2009, 47 (7) : 2136-2141. DOI: 10.1128/jcm.01733-08.
- [16] BARON C, HENRY M, TAMALET C, et al. Relationship between HPV 16, 18, 31, 33, 45 DNA testing and quantitation and E6/E7 mRNA detection among a series of cervical specimens with various degrees of histological lesions [J] . J Med Virol, 2015, 87 (8) : 1389-1396. DOI: 10.1002/jmv.24157.
- (收稿日期: 2021-01-26; 修回日期: 2021-07-25)
(本文编辑: 毛亚敏)

(上接第 279 页)

- [12] ENGEL C, AHADOVA A, SEPPÄLÄ T, et al. Associations of pathogenic variants in MLH1, MSH2, and MSH6 with risk of colorectal adenomas and tumors and with somatic mutations in patients with Lynch syndrome [J] . Gastroenterology, 2020, 158 (5) : 1326-1333. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.032.
- [13] KURPIEL B, THOMAS M S, MUBEEN M, et al. MLH1/PMS2-deficient endometrial carcinomas in a universally screened population: MLH1 hypermethylation and germline mutation status [J] . Int J Gynecol Pathol, 2021. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000767.
- [14] KIR G, OLGUN Z C, SOYLEMEZ T, et al. PD-L1 expression in mismatch repair-deficient endometrial carcinoma and tumor-associated immune cells: differences between MLH1 methylated and nonmethylated subgroups [J] . Int J Gynecol Pathol, 2020. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000750.
- [15] SEGURA S E, NOBRE S P, HUSSEIN Y R, et al. DNA mismatch repair-deficient endometrial carcinosarcomas portend distinct clinical, morphologic, and molecular features compared with traditional carcinosarcomas [J] . Am J Surg Pathol, 2020, 44 (11) : 1573-1579. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001561.
- [16] CHU M Y Y, LIU S S, TAM K F, et al. The significance of mismatch repair deficiency in young patients with endometrial cancer [J] . Int J Gynecol Pathol, 2015, 34 (5) : 403-410. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000174.
- [17] MIRABELLI-PRIMDAHL L, GRYFE R, KIM H, et al. β -catenin mutations are specific for colorectal carcinomas with microsatellite instability but occur in endometrial carcinomas irrespective of mutator pathway [J] . Cancer Res, 1999, 59 (14) : 3346-3351.
- [18] ETO T, ZHAO Y, MARUYAMA A, et al. Modal variety of microsatellite instability in human endometrial carcinomas [J] . J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142 (2) : 353-363. DOI: 10.1007/s00432-015-2030-2.
- [19] 陈功, 张荣欣, 李丹丹, 等. 结直肠癌免疫检查点抑制剂治疗现状与展望 [J] . 临床肿瘤学杂志, 2020, 25 (10) : 947-955. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.10.015.
- CHEN G, ZHANG R X, LI D D, et al. Current status and prospect of immune checkpoint inhibitors for patients with colorectal cancer [J] . Chinese Clinical Oncology, 2020, 25 (10) : 947-955. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.10.015.
- [20] 丁晓萍, 侯庆香, 辛玲丽. 机器人辅助子宫内内膜癌分期手术的临床分析 [J] . 临床肿瘤学杂志, 2016, 21 (6) : 545-548.
- DING X P, HOU Q X, XIN L L. Clinical analysis of robot-assisted endometrial cancer staging surgery [J] . Chinese Clinical Oncology, 2016, 21 (6) : 545-548.
- [21] POPESCU R C, TOCIA C, BRÎNZAN C, et al. Molecular profiling of the colon cancer in South-Eastern Romania: results from the MERCUR study [J] . Medicine (Baltimore), 2021, 100 (1) : e24062. DOI: 10.1097/MD.00000000000024062.
- [22] RUIZ I, MARTÍN-ARRUTI M, LOPEZ-LOPEZ E, et al. Lack of association between deficient mismatch repair expression and outcome in endometrial carcinomas of the endometrioid type [J] . Gynecol Oncol, 2014, 134 (1) : 20-23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.04.053.
- (收稿日期: 2021-05-15; 修回日期: 2021-08-20)
(本文编辑: 鹿飞飞)