

子宫内膜癌 ProMisE 分子分型与淋巴结转移和临床特征的相关性

何满珠, 李境, 潘如

(梅州市人民医院妇三科, 广东 梅州 514000)

【摘要】目的: 探讨子宫内膜癌 ProMisE 分子分型与淋巴结转移和临床特征的相关性。**方法:** 选取 1 056 例子宫内膜癌患者为研究对象。检测并分析子宫内膜癌患者的 ProMisE 分子分型、淋巴结转移情况及临床特征; 分析患者 ProMisE 分子分型与淋巴结转移和临床特征的相关性。**结果:** 1 056 例患者中, ProMisE 分子分型为 MMRD 384 例, 占比 36.36%; POLE EDM 亚型 72 例, 占比 6.82%; p53abn 96 例, 占比 9.09%; p53wt 504 例, 占比 47.73%。其中 p53wt 的比例较 POLE EDM 及 p53abn 更高($P<0.05$)。子宫内膜癌 ProMisE 分子分型阳性与淋巴结转移、临床分期、糖类抗原(CA125、CA199)均呈正相关关系($r=0.572, 0.641, 0.778, 0.804; P=0.002, 0.002, 0.002, 0.001$), 与年龄、WBC、ANC 均无明显相关性($r=0.119, 0.251, 0.187; P=0.104, 0.573, 0.311$)。**结论:** 子宫内膜癌 ProMisE 分子分型与淋巴结转移、临床分期、CA125、CA199 具有紧密的关联, 与其他临床特征无明显联系, 值得临床关注。

【关键词】 子宫内膜癌; ProMisE 分子分型; 淋巴结转移; 临床特征; 相关性

【中图分类号】 R737.3

【文献标志码】 A

Correlation study on ProMisE molecular subtyping of endometrial cancer with lymph node metastasis and clinical features

HE Man-zhu, LI Jing, PAN Ru

(Department of Gynecology III, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514000, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To study the correlation between ProMisE molecular classification of endometrial cancer and lymph node metastasis and clinical features. **Methods:** 1,056 endometrial cancer patients were selected as the research subjects. The ProMisE molecular typing results, lymph node metastasis, and indicators of clinical characteristics were analyzed. The correlation of patient ProMisE molecular subtyping with lymph node metastasis and clinical characteristics was analyzed. **Results:** Among the 1,056 patients, the ProMisE molecular typing as MMRD totaled 384 cases, accounting for 36.36%. In total, 72 cases were POLE EDM subtype, accounting for 6.82%, p53abn was total of 96 cases, accounting for 9.09%. The p53wt totaled 504 cases, accounting for 47.73%. The proportion of p53wt was higher than that of POLE EDM and p53abn ($P<0.05$). The positive ProMisE molecular classification of endometrial cancer was positively associated with lymph node metastasis, clinical stages, CA125 and CA199 ($r=0.572, 0.641, 0.778, 0.804, P=0.002, 0.002, 0.002, 0.001$), and showed no obvious correlation with age, WBC and ANC ($r=0.119, 0.251, 0.187, P=0.104, 0.573, 0.311$). **Conclusion:** The ProMisE molecular classification of endometrial cancer is closely associated with lymph node metastasis, clinical stages, CA125 and CA199, and has no obvious association with other clinical features, which deserves clinical attention.

【Key words】 Endometrial cancer; ProMisE molecular classification; Lymph node metastasis; Clinical features; Correlation

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)为女性高发恶性肿瘤类型, 具有临床异质性高的特点。以往常用的 Bokhman 二分类或者组织病理方式分型无法将肿瘤各种生物学特性确切表达出来, 且不同分型还存在组织学特点重合的问题。虽然伴随肿瘤基因组图谱(The cancer genome Atlas, TCGA)方式

分子分型的提出与应用, EC 在治疗方面准确性得到明显提高^[1], 但研究^[2-3]指出, TCGA 方式分子分型仅与子宫内膜样腺癌及浆液性癌等病理分型相关, 要求必须借助活检样本, 检测操作具体流程相对较为复杂, 且所造成经济成本比较高, 不利于广泛应用。目前临床急需一种可以完成精准判读, 且适用

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目(2023A1515220157)

作者简介: 何满珠(1989—), 女, 主治医师。E-mail: hemanzhu1109@163.com

通讯作者: 潘如。E-mail: xiaoru0121@163.com

于临床的分型方法。有报道^[4]提出,ProMisE 分子分型作为新型分子分类法,其简便实用,成本较低,且具有较高诊断价值。子宫内膜癌 ProMisE 分子分型与淋巴结转移及临床特征的相关性问题目前为国内外研究热点,该分子特征对于临床预后评估及治疗方案制定等均有重要意义^[5]。本研究旨在探讨子宫内膜癌 ProMisE 分子分型与淋巴结转移和临床特征的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 11 月至 2024 年 6 月梅州市人民医院收治的 1 056 例子宫内膜癌患者为研究对象,其中年龄(59.95±1.79)岁;存在淋巴结转移 91 例;临床分期:Ⅰ~Ⅱ期 963 例,Ⅲ~Ⅳ期 93 例。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者及其家属知情同意。纳入标准:(1)经手术病理确诊为子宫内膜癌;(2)接受全子宫加双附件切除术及淋巴结清扫术式;(3)年龄≥30 岁。排除标准:(1)其他类别的恶性肿瘤;(2)无手术指征;(3)血液疾病;(4)严重的感染性疾病或免疫类疾病;(5)资料数据缺失;(6) ProMisE 分子分型同时表达阳性。

1.2 方法

1.2.1 一般资料采集 由医院医护人员根据患者的临床病历资料数据进行,主要包括年龄、MR 预分期、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(ANC)、糖类抗原(CA125 及 CA199)等。

1.2.2 ProMisE 分子分型检测 选择 ProMisE 方案实施检测,先通过免疫组化法测定错配修复(MMR)蛋白,将≥1 种蛋白缺失记为 MMR-D 亚型。而后采取 POLE 基因突变测定,将所发现突变者记为 POLE EDM 亚型。借助免疫组化法对 p53 进行测定,并将其依次纳入 p53 突变型(p53 abn)及 p53 野生型(p53 wt)。

1.2.3 免疫组化测定 将所有患者癌组织切除样本以蜡块形式制作为组织切片,利用免疫组化 En-vision 二步法方式测定 MMR 蛋白及 p53 等表达情况。评价标准:四类 MMR 蛋白(即 MLH1 和 MSH2 及 MSH6 和 PMS2),及 p53 正常表达通常定位于细胞核,且核内 4 个 MMR 蛋白均处于表达完整状态则记为 MMR 表达完整,否则记为 MMR 表达缺失。p53 蛋白表达量抑或是表达位置出现异常,可判定是 p53 abn,其余记为 p53 wt。其中蛋白表达量异常意为阴性,抑或是核内呈弥漫状强阳性。其表达部位异常是指在细胞质中表达。

1.2.4 POLE 突变测定 按照 HE 染色的切片对

肿瘤组织实施标记,再自石蜡块所对应的区域内切下 10 张厚度为 4 μm 的标本放置在 EP 管内,通过购自北京鑫诺美迪基因检测公司所生产试剂盒实施核酸 DNA 提取。通过 NanoDrop 2 000 检测 DNA 含量浓度与质量,并对 POLE 基因的 Exon 9、11、13 及 14 号外显子突变情况实施测定。分析 POLE 突变期间,借助 ABI3500Dx 所配套 Sequencing Analysis 6.0 软件给予分析,并寻找其对应序列。其中 Exon14 应使标准序列正常转化为反向形式互补链,而后再同标准序列相比较分析,若与标准序列存在差异,即可记为突变。

1.3 观察指标

(1)患者 ProMisE 分子分型结果;(2)ProMisE 分子分型与患者淋巴结转移的关系;(3)ProMisE 分子分型和临床特征的关系。

1.4 统计学分析

采用 SPSS23.0 软件对数据进行处理和分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 *t* 检验;计数资料以[*n*(%)]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 ProMisE 分子分型结果

1056 例患者中,p53wt 的比例较 POLE EDM 及 p53abn 高,差异有统计学意义($\chi^2 = 29.517$ 、16.147,*P*=0.001、0.001)。见表 1。

表 1 患者 ProMisE 分子分型结果

ProMisE 分子分型	例数	构成比(%)
MMRD	384	36.36
POLE EDM	72	6.82
p53abn	96	9.09
p53wt	504	47.73
总计	1056	100.00

2.2 ProMisE 分子分型与患者淋巴结转移的关系

ProMisE 分子分型为非 MMRD 及非 POLE EDM 患者发生淋巴结转移的比例均较 MMRD 及 POLE EDM 患者高;p53 分型为 abn 患者发生淋巴结转移的比例较 wt 患者低,但差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 ProMisE 分子分型和临床特征的相关性

子宫内膜癌 ProMisE 分子分型阳性与临床分期、CA125、CA199 均呈正相关关系(*P*<0.05);与年龄、WBC、ANC 均无明显相关性(*P*>0.05)。见表 3。

表 2 ProMisE 分子分型与患者淋巴结转移的关系[n(%)]

分子分型	淋巴结转移		χ^2 值	P 值
	是(n=91)	否(n=965)		
MMRD			3.251	0.071
是(n=384)	41(45.05)	343(35.54)		
否(n=672)	50(54.95)	622(64.46)		
POLE EDM			1.944	0.163
是(n=72)	3(3.30)	69(7.15)		
否(n=984)	88(96.70)	896(92.85)		
p53			1.321	0.309
abn(n=96)	4(4.40)	41(4.25)		
wt(n=504)	25(27.47)	243(25.18)		

表 3 ProMisE 分子分型和临床特征的关系[n(%)]

特征	ProMisE 分子 分型阳性	χ^2 值	P 值	相关性	
				r 值	P 值
年龄(岁)		1.485	0.223	0.119	0.204
≤55	542(51.33)				
>55	514(48.67)				
临床分期		1433.523	0.001	0.641	0.002
I ~ II 期	963(91.19)				
III ~ IV 期	93(8.81)				
WBC(×10 ⁹ /L)		0.371	0.542	0.251	0.573
>6	521(49.34)				
≤6	535(50.66)				
ANC(%)		213.818	0.001	0.187	0.311
>60	696(65.91)				
≤60	360(34.09)				
CA125(U/mL)		193.939	0.001	0.778	0.001
≤35	688(65.15)				
>35	368(34.85)				
CA199(U/mL)		534.021	0.001	0.804	0.000
≤37	792(75.00)				
>37	261(25.00)				

注:因 3 例患者未检测 CA199,故该项数据患者例数总和为 1 053 例。

3 讨论

EC 作为女性生殖道常见恶性肿瘤,发病率及死亡率均较高,且患者发病年龄逐渐趋于年轻化^[6-7]。TCGA 根据分子学意义对 EC 完成分类,该分型可揭示更多有关 EC 的重要信息,对于该病诊断以及治疗等均有关键作用,可辅助临床医生评估患者预后结局以及靶向药物使用等工作顺利进行^[8-9]。但 TCGA 分型同时存在耗时长以及费用高等弊端,使其在临床应用上受到较大局限。

本研究显示,ProMisE 分子分型在子宫内膜癌患者群体中均普遍出现,且 p53wt 在 ProMisE 分子分型中相对常见;相关性分析显示,子宫内膜癌 ProMisE 分子分型阳性与淋巴结转移、临床分期、CA125、CA199 均呈正相关关系($P<0.05$),提示了子宫内膜癌 ProMisE 分子分型阳性与上述因素联系紧密,考虑原因主要与疾病的发病特征有关。在

ProMisE 分子分型方面,ProMisE 分子分型首先通过免疫组化方法对 MMR 蛋白进行检测,判断其是否为 MMR-D 亚型。对于检测结果可疑者,则需继续给予基因测序完成进一步确认。再通过 POLE 基因测序鉴别其 POLE EDM 亚型,再经免疫组化形式完成 p53 蛋白测定,辨别其属于 p53abn 亚型或者 p53wt 亚型^[10-11]。ProMisE 分子分型能够识别与 TCGA 测定描述极其相似的基因组亚型共计 4 种,但同时又具备一定差异性。该类型分子测定可于甲醛固定且石蜡包埋形式的材料上进行,对样本并无过高要求,并且大部分医院均可完成操作,整体耗资水平较低,利于推广应用。本研究结果显示,MMRD 亚型及 p53abn 亚型通常为非子宫内膜样腺癌。该类型患者通常分期较晚,并且 ESMO 高危。p53abn 亚型体现出高侵袭特点,并且伴有深肌层浸润,整体表现为较大肿瘤体及淋巴结浸润等。而 POLE 突变型,则通常为子宫内膜样腺癌早期患者,通常其分期较早。因此,ProMisE 分子分型极大程度改善了临床结局区分能力^[12-13]。术前检查过程中,如出现传统形式病理各危险因素得出数据不相符或者不利于判断时,利用分子分型相应数据能够帮助作出合理判断,例如是否需要给予淋巴结切除等。其中 POLE EDM 分型预后结局最理想,而 p53abn 则结局最差。根据风险分层的差异,给予适宜辅助治疗,从而帮助防止过度治疗或者治疗不足。事实上,当前对于 EC 早期患者是否进行淋巴结切除以及所需切除范围等均缺乏明确标准。但已有文献证实,淋巴结转移对于 EC 预后极其关键,且被认为是 EC 转移的重要方式。对 EC 患者进行 ProMisE 分子分型结果显示,EC 患者分子分型和淋巴结转移之间存在相关性,并以 p53abn 型患者淋巴结转移情况最普遍^[14]。有报道^[15-16]也曾指出,p53 表达情况和淋巴结转移直接相关,且多数属于 p53abn 亚型,而 p53wt 亚型则仅少数患者发生淋巴结转移。该结果进一步证实 p53 突变可作为淋巴结转移一项独立性预测因子。此外,发生淋巴结转移的患者通常并非腺癌。通过对其进行腹腔细胞学检查,结果为阳性,常伴有肌层浸润现象,并且浸润程度超过 1/2。而作为肿瘤标记物指标的 CA125、CA199 亦可客观反映出患者的病情严重状况。因此,建议临床把分子分型归纳到风险分组当中,并且将 p53abn 亚型全部分级、CA125、CA199 等患者归纳到高危风险组,并给予淋巴结分期切除手术,且术后实施辅助性治疗。

综上,子宫内膜癌 ProMisE 分子分型与淋巴结转移、临床分期、CA125、CA199 有紧密的关联,与

其他临床特征无明显联系,值得临床关注。

参考文献

[1] 许炜虹,吕萌萌,聂嘉蕊,等.血清 SCCAg、NGAL 及 CA724 在不同病理特征子宫内膜癌中的表达意义及其与病情严重程度、淋巴结转移的相关性分析[J].临床和实验医学杂志,2023,22(23):2539—2543.

[2] Andrade DAP,Bonatelli M,de Paula FE,*et al.* Implementation of the ProMisE classifier and validation of its prognostic impact in Brazilian endometrial carcinomas[J].Frontiers in Oncology,2024,14:1503901.

[3] Kokts-Porietis RL,O’Sullivan DE,Nelson G,*et al.* Risk factors for second primary cancer in a prospective cohort of endometrial cancer survivors: an Alberta Endometrial Cancer Cohort Study[J].American Journal of Epidemiology,2024,193(12):1701—1711.

[4] 兰小英,房丽丽,庄新国,等.厦门地区子宫内膜癌患者淋巴结转移的危险因素分析及预测价值[J].中国妇幼保健,2024,39(6):1071—1075.

[5] 杨琳,蔡雨晗,李华.子宫内膜癌的分子机制及分子分型研究进展[J].国际妇产科学杂志,2022,49(1):10—14.

[6] 杨川桦,姜萍,谢刚.子宫内膜癌增强 MRI 定量参数变化与临床特征的关系及对预后的预测价值分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2024,22(3):148—151.

[7] Porcaro F,Paolucci A,Porcaro P,*et al.* Minimally invasive and emerging diagnostic approaches in endometrial cancer: epigenetic insights and the promise of DNA methylation[J].Diag-

nostics,2024,14(22):2575.

[8] 王铭洋,范文生,叶明侠,等.子宫内膜癌分子分型及临床应用研究进展[J].现代妇产科进展,2021,30(4):307—310,313.

[9] MacKay H,Fernandes I.Cell-free DNA in recurrent and metastatic endometrial cancer:The future is now? Promises and potential pitfalls[J].Cancer,2024,130(19):3275—3277.

[10] 孙丽丽,刘格丹,贾楠,等.不同分子分型的子宫内膜癌临床病理特征分析[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(5):435—441.

[11] Wang M,Li Y,Xu J,*et al.* Prognosis of synchronous endometrial and ovarian cancer based on the PROMISE molecular system[J].Chinese Medical Journal,2024,137(15):1870—1872.

[12] 石敏洁,谢宝国.子宫内膜癌分子分型检测的研究进展[J].中国医药导报,2023,20(1):65—67,89.

[13] Lv X,Guo L,Wang C.Efficacy of fertility-sparing treatment with LNG-IUS is associated with different ProMisE subtypes of endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia[J].Journal of Gynecologic Oncology,2024,35(3):e27.

[14] 刘红,罗敏,彭春蓉,等.子宫内膜癌 ProMisE 分子分型与临床病理特征及预后的相关性分析[J].现代妇产科进展,2024,33(4):255—263.

[15] 赵小清,张星光,马建婷,等.子宫内膜癌分子分型的研究进展[J].中国现代医生,2023,61(19):130—132,136.

[16] 刘叶,刘小云,颜淑梅,等.二代测序在子宫内膜癌分子分型的临床应用[J].中山大学学报(医学科学版),2023,44(2):217—223.

(收稿日期:2025—03—06修回日期:2025—04—10)

(上接第 1122 页)

[7] 林岩红.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征对相关临床指标的影响与临床预后分析[J].基层医学论坛,2024,28(27):48—51.

[8] Horinouchi T,Nozu K,Iijima K.An updated view of the pathogenesis of steroid-sensitive nephrotic syndrome[J].Pediatric Nephrology,2022,37(9):1957—1965.

[9] 陈岳尧,周仕群,符妹丽.百令胶囊联合环孢素 A 治疗肾病综合征疗效及对凝血和免疫功能的影响[J].中南医学科学杂志,2021,49(4):468—472.

[10] 姜楠.强的松联合环磷酰胺冲击治疗难治性肾病综合征的临床观察[J].中国医药指南,2022,20(36):76—78.

[11] Cancarevic I,Nassar M,Medina L,*et al.* Nephrotic syndrome in adult patients with COVID-19 infection or post COVID-19 vaccine:a systematic review[J].Cureus,2022,14(9):e29613.

[12] Liu M,Cai Y.Efficacy and safety of methylprednisolone pulse therapy and conventional oral prednisone for pediatric patients with nephrotic syndrome[J].Alternative Therapies in Health and Medicine,2025,31(1):430—435.

[13] 郑志方,陈国利,孙鹏,等.百令胶囊联合他克莫司治疗儿童原发性肾病综合征的疗效及安全性评价[J].中华中医药学刊,2020,38(5):203—206.

[14] Zohny MH,El-Far YM,Kabil MF,*et al.* Ferulic acid lipid nano capsules versus its native form in alleviating diabetic nephropathy induced in rats through TGF- β 1/Hippo pathway crosstalk modulation[J].Scientific Reports,2025,15:10979.

[15] 李文歌,李贵森,姚丽,等.阿魏酸哌嗪片治疗肾脏疾病临床应用专家共识[J].中国实用内科杂志,2021,41(7):584—589.

[16] 马娜,陈雨,解长飞,等.利妥昔单抗联合甲泼尼龙治疗肾病综合征的临床效果[J].临床合理用药,2024,17(35):124—127.

[17] 钟涛,黄郁波,肖淑萍,等.骨化三醇联合钙剂对肾病综合征患儿 Th17/Treg 免疫及骨代谢的影响[J].中国骨质疏松杂志,2024,30(12):1763—1767,1780.

[18] 庄福春.阿魏酸哌嗪治疗终末期糖尿病肾病患者的临床疗效及其对肾功能的影响[J].临床合理用药杂志,2022,15(9):118—121.

(收稿日期:2025—04—12修回日期:2025—05—30)