

MMR、PD-L1 在子宫内膜样癌中的表达 及其与预后的相关性*

张维新¹ 孙慧敏² 高建芳² 张梦雪¹ 柳林²

(1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261041; 2. 潍坊市人民医院妇科, 山东 潍坊 261041)

【摘要】 目的 探讨错配修复蛋白(MMR)、程序性死亡配体-1(PD-L1)在子宫内膜样癌(EEC)中的表达及其与预后的关系。方法 收集 2015 年 1 月—2020 年 9 月潍坊市人民医院病理科诊断的 EEC 组织标本 90 例、子宫内膜不典型增生组织 30 例、子宫内膜样癌旁组织 30 例及子宫内膜不典型增生旁组织 10 例, 对不同子宫内膜组织中的 MMR、PD-L1 表达情况采用免疫组化法进行检测, 分析 MMR、PD-L1 表达与患者临床病理特征关系及与预后的相关性。结果 MMR 缺失(dMMR)、PD-L1 在 EEC 组织中表达高于不典型增生组织、子宫内膜不典型增生旁组织及 EEC 旁组织(检验水准 <0.017); dMMR、PD-L1 与 EEC 的年龄及淋巴结转移、FIGO 分期、肌层浸润深度无关($P>0.05$); PD-L1 的表达在 G3 期较 G1 期表达上调(检验水准 <0.017); PD-L1 与 dMMR 呈正相关($P<0.05$); dMMR、PD-L1 与患者预后有关, dMMR、PD-L1 阳性的患者预后更差, MMR 可以作为影响 EEC 患者生存的独立因素($P<0.05$)。结论 dMMR、PD-L1 在 EEC 发生发展过程中起协同作用。dMMR、PD-L1 与患者预后有关。dMMR 是影响 EEC 预后的独立因素, 联合检测 MMR、PD-L1 可能为 EEC 预后评估提供理论依据。

【关键词】 子宫内膜样癌; MMR; PD-L1; 临床预后

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.05.012

The expression of MMR, PD-L1 in endometrioid adenocarcinoma and their correlation with prognosis

ZHANG Weixin¹, SUN Huimin², GAO Jianfang², ZHANG Mengxue¹, LIU Lin²

(1. Weifang Medical University, Weifang 261041, Shandong, China;

2. Department of Gynecology, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, Shandong, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of mismatch repair protein (MMR) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in endometrioid adenocarcinoma (EEC) and their relationship with prognosis. **Methods** From January 2015 to September 2020, 90 endometrioid adenocarcinoma tissues, 30 endometrium atypical hyperplasia tissues, 10 atypical accessory tissue and 30 paracancerous tissues were collected from Department of Pathology of Weifang People's Hospital of Shandong Province. The expression of MMR, PD-L1 was detected by immunohistochemistry. And Analyzed MMR, PD-L1 and the patient clinical pathology characteristic relevance and prognosis were analyzed. **Results** MMR deletions (deficient MMR, dMMR), PD-L1 were higher in EEC tissues than in atypical hyperplasia tissues and control groups (Inspection level <0.017). dMMR, PD-L1 were not related to FIGO staging, age, lymph node metastasis, and muscle infiltration depth of EEC patient ($P>0.05$). The expression of PD-L1 was upregulated in the G3 phase compared with the G1 phase (Inspection level <0.017). PD-L1 was positively correlated with dMMR ($P<0.05$). dMMR, PD-L1 were related to patient prognosis, of which dMMR, PD-L1 positive patients had a worse prognosis. MMR could be used as an independent factor affecting the survival of EEC patients ($P<0.05$). **Conclusion** dMMR, PD-L1 play a synergistic role in the occurrence and development of EEC. Absence of MMR and PD-L1 are related to prognosis of patients. dMMR is an independent factor affecting the prognosis of EEC, and the combined detection of MMR and PD-L1 may provide a

基金项目:潍坊市软科学研究计划(2021RKX009)

通讯作者:柳林,主任医师, Tel:13583610006

引用本文:张维新,孙慧敏,高建芳,等. MMR、PD-L1 在子宫内膜样癌中的表达及其与预后的相关性[J]. 西部医学, 2024, 36(5): 691-696, 701.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.05.012

theoretical basis for the prognosis assessment of EEC.

【Key words】 Endometrioid adenocarcinoma; Mismatch repair; Programmed cell death-ligand 1; Clinical prognosis

子宫内膜癌(Endometrial carcinoma, EC) 是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一, 在我国的发病率约为 60/10 万, 死亡率约为 20/10 万^[1]。早期 EC 患者的主要治疗方法为手术治疗, 预后较好, 5 年生存率可达 85%~91%^[2], 而晚期、转移性、耐药以及复发性子宫内膜样癌(Endometrial endometrioid carcinoma, EEC) 患者预后较差, 探索新的有效的治疗方法迫在眉睫。近年来, 研究热点集中在错配修复蛋白(Mismatch repair, MMR) 及程序性死亡受体 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1) 等免疫检查点。虽然免疫治疗能让部分 EC 患者获益, 但也存在一定的毒副作用, 如何选择个体化免疫治疗的受益人群, 从而最大程度上发挥精准诊疗的作用, 是目前迫切需要解决的难题。MMR 是 DNA 复制时修复错配碱基的保障系统, 可以对 DNA 复制过程中出现的插入或缺失等错误进行发现并修复, 现人类错配修复基因已发现 hMLH1、hMLH3、hMSH2、hMSH3、hMSH4、hMSH5、hMSH6、hPMS1、hPMS2 九种^[3]。MMR 系统主要通过免疫组化检测 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 来判断其功能是否正常, 当结果出现任一种或大于一种蛋白缺失时, 都可诊断为 MMR 缺失(deficient MMR, dMMR)。MMR 在指导 EC 免疫治疗及评估 EC 患者预后方面展现出巨大潜力。PD-1 是由 PDCD1 基因编码的跨膜蛋白, 为白细胞表面分化抗原 28(CD28) 超家族成员中一种重要的免疫抑制分子, 其作为免疫系统的负调控因子, 主要表达于活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和巨噬细胞表面等。PD-L1 是一种 40kD 的跨膜蛋白, 由 CD274 基因编码, 当 PD-L1 与活化的 T 淋巴细胞表面 PD-1 结合时, 可发挥负向调控 T 细胞活性的作用, 降低机体对肿瘤细胞的清除能力, 有利于肿瘤细胞的免疫逃逸^[4]。EEC 是 EC 中最常见的病理类型, 本研究通过免疫组织化学方法对 EEC 组织、子宫内膜不典型增生组织、EEC 癌旁组织及子宫内膜不典型增生旁组织中的 MMR、PD-L1 进行蛋白水平检测, 并对患者生存情况进行随访, 探讨 MMR、PD-L1 表达与 EEC 的发生发展中的作用, 并且进一步评估其与患者预后的关系, 指导 EC 的免疫治疗和预后评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月—2020 年 9 月潍坊市人民医院病理科诊断的 EEC 患者 90 例及子宫内膜不典型增生患者 30 例, 患者年龄为 45~70 岁, 以

EEC 高分化组 30 例、EEC 中分化组 30 例、EEC 低分化组 30 例、子宫内膜不典型增生 30 例作为观察组; 随机选择 EEC 癌旁组织 30 例、子宫内膜不典型增生旁组织 10 例作为对照组。所有纳入对象术前均未接受过放射治疗、化学治疗、雌孕激素类药物治疗以及未合并其他恶性肿瘤, 临床病理资料完整。本研究经医院伦理委员会同意, 患者签署知情同意书。

1.2 主要试剂 兔抗人 MLH1 抗体试剂、兔抗人 MSH2 抗体试剂、兔抗人 MSH6 抗体试剂、兔抗人 PMS2 抗体试剂、小鼠抗人 PD-L1 抗体试剂、EDTA 抗原修复液、通用型试剂盒(小鼠/兔聚合物法检测系统)等均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 实验方法 EEC 组织、子宫内膜不典型增生组织、癌旁组织及子宫内膜不典型增生旁组织标本均按 3 μ m 厚连续切片, 进行烤片、脱蜡、水化后的空白切片, 在盛有 EDTA 抗原修复液的高压锅中高压修复 2.5 min, 3% H_2O_2 室温孵育 10 min 以修复抗原, 分别在切片上滴加 50~100 μ L 兔抗人 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 抗体试剂(工作液)、小鼠抗人 PD-L1 单克隆抗体(工作液), 室温孵育 60 min, 滴加 50~100 μ L 酶标山羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物, 室温孵育 40 min, 每张切片上滴加二氨基联苯胺(DAB)显色液, 后显微镜下观察, 显色后立即蒸馏水冲洗以终止反应, 后放入苏木素对比染色 1 min, 蒸馏水冲洗反蓝, 梯度乙醇脱水, 后依次二甲苯透明 3 次, 中性树胶封片, 显微镜下阅片进行评估。

1.4 结果判读 所有结果均由两名经验丰富的高年资病理科医生双盲独立完成结果读取, 以确保结果的可重复性。结果不一致时由第 3 名高年资病理医师阅片并综合判断。MMR 的判断标准: MMR 的表达定位于细胞核, 瘤细胞核染色阴性为表达缺失, 任意一个肿瘤细胞核染色为 MMR 表达阳性, 只有肿瘤细胞完全不表达才能判定阴性。PD-L1 判断标准: 计数肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性数, $\geq 1\%$ 定义为阳性, $< 1\%$ 为阴性。

1.5 随访 以电话随访、门诊随访、住院复查等方式进行随访, 起始日为病理诊断日, 截止时间为随访截止时间, 即 2022 年 1 月或患者死亡日期, 具体随访病人信息如下: 90 例 EEC 患者中, 仍存活者 77 例, 死亡者 11 例, 失访 2 例, 有效随访数据共有 88 例, 随访成功率为 97.8%, 其中, 随访时间最长的为 80 个月, 随访时间最短的为 12 个月。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。表达相关性采用 Spearman 等级相关分析法进行分析,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率对不同组间比较及其与临床病理特征关系进行分析,当组间差异具有统计学意义时,采用 Bonferroni 法进行组间两两比较,检验水准为 0.05/比较次数。患者生存率采用 Kaplan-Meier 方法计算,同时绘制生存曲线。采用 Cox 回归模型多因素分析分析有统计学意义的单因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同子宫内膜组织中 MMR、PD-L1 的表达情况
免疫组织化学法示 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 的抗原阳性物为表达于细胞核的棕黄色颗粒,PD-L1 的抗原阳性物为定位于细胞膜的棕黄色颗粒。MMR 及 PD-L1 在不同子宫内膜组织中表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。组间两两比较示:MMR 在 EEC 组

中缺失率 36.7%(33/90)高于子宫内膜不典型增生组 10.0%(3/30)及对照组 0%(0/40),差异具有统计学意义(检验水准 <0.017),PD-L1 在 EEC 中的阳性表达率为 43.3%(39/90),高于子宫内膜不典型增生组 3.3%(1/30)及对照组 0%(0/40),差异具有统计学意义(检验水准 <0.017),PD-L1 及 dMMR 在子宫内膜不典型增生组及对照组表达率差异无统计学意义(检验水准 >0.017)。见表 1、图 1。

表 1 MMR、PD-L1 在不同子宫内膜组织中的表达($\times 10^{-2}$)

Table 1 Expression of MMR and PD-L1 in different endometrial tissues

分组	MMR 缺失率	<i>P</i>	PD-L1 阳性率	<i>P</i>
对照组	0.0		0.0	
不典型增生组	10.0	<0.001	3.3	<0.001
EEC 组	36.7 ^{①②}		43.3 ^{①②}	

注:与对照组相比,① $P < 0.05/3 = 0.017$;与不典型增生组比较,② $P < 0.05/3 = 0.0167$ 。

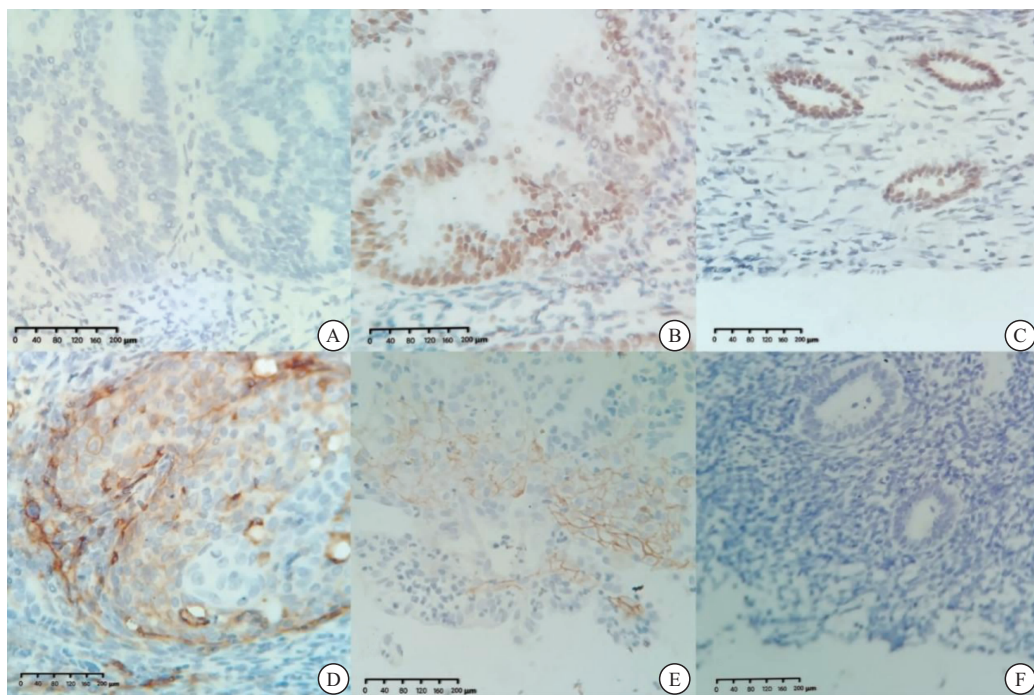


图 1 不同子宫内膜组织中 MMR、PD-L1 的表达(EnVision 法,400 \times)

Figure 1 Expression of MMR and PD-L1 in different endometrial tissues

注:A. EEC 组 MMR 阴性;B. 子宫内膜不典型增生组 MMR 阳性;C. 对照组 MMR 阳性;D. EEC 组 PD-L1 阳性;E. 子宫内膜不典型增生组 PD-L1 阳性;F. 对照组 PD-L1 阴性。

2.2 MMR、PD-L1 与 EEC 临床病理特征的关系
MMR、PD-L1 与 EEC 患者的 FIGO 分期、年龄、盆腔淋巴结转移、腹主动脉旁淋巴结及肌层浸润深度无关,差异无统计学意义($P > 0.05$),与 EEC 组织学分级有关($P < 0.05$)。对组织学分级行 Bonferroni 法进行组间两两比较示:G3 较 G1 的 PD-L1 表达上调,差异具有统计学意义(检验水准 <0.017),MMR 缺失率在 G3、G2、G1 组间差异两两比较均无统计学意义(检

验水准 >0.017),见表 2。

2.3 MMR、PD-L1 表达的相关性分析 EEC 组织中,PD-L1 阳性且 dMMR 21 例,PD-L1 阴性且 MMR 完整 39 例,PD-L1 与 dMMR 呈正相关($r = 0.312, P < 0.05$)。

2.4 生存分析

2.4.1 EEC 患者的单因素分析 90 例 EEC 患者中共随访到 88 例,失访 2 例,随访率 97.8%。在 88 例

表 2 EEC 中 MMR、PD-L1 表达与临床病理特征的关系 ($\times 10^{-2}$)

Table 2 Relationship between the expression of MMR, PD-L1 and the clinicopathologic features of endometrioid adenocarcinoma

临床特征	MMR 缺失率	χ^2	P	PD-L1 阳性率	χ^2	P
组织学分级						
G1	23.3			23.3		
G2	33.3	6.029	0.049	40.0	11.647	0.003
G3	53.3			66.7 ^①		
FIGO 分期						
I 期	34.8			39.1		
II 期	36.4	—	0.647	54.5	—	0.334
≥ III 期	50.0			60.0		
年龄(岁)						
<60	37.7	0.088	0.767	41.0	0.426	0.514
≥60	34.5			48.3		
盆腔淋巴结转移						
阳性	55.6	—	0.279	66.7	—	0.168
阴性	34.6			40.7		
腹主动脉旁淋巴结转移						
阳性	60.0	—	0.352	60.0	—	0.649
阴性	35.3			42.4		
肌层浸润程度						
<1/2	37.0	0.008	0.929	46.3	0.483	0.487
≥1/2	36.1			38.9		

注：—，无 χ^2 值；与 G1 比较， $P < 0.05/3 = 0.017$ 。

患者中，有 11 例死亡。均为肿瘤原因导致的死亡。总生存率为 87.5%。年龄、肌层浸润与患者预后无关 ($P > 0.05$)。dMMR、PD-L1、FIGO 分期、淋巴结转移

与患者预后有关 ($P < 0.05$)，dMMR、PD-L1 阳性、有淋巴结转移的患者预后更差，且随着 FIGO 分期的增加患者预后越差，见图 2、表 3。

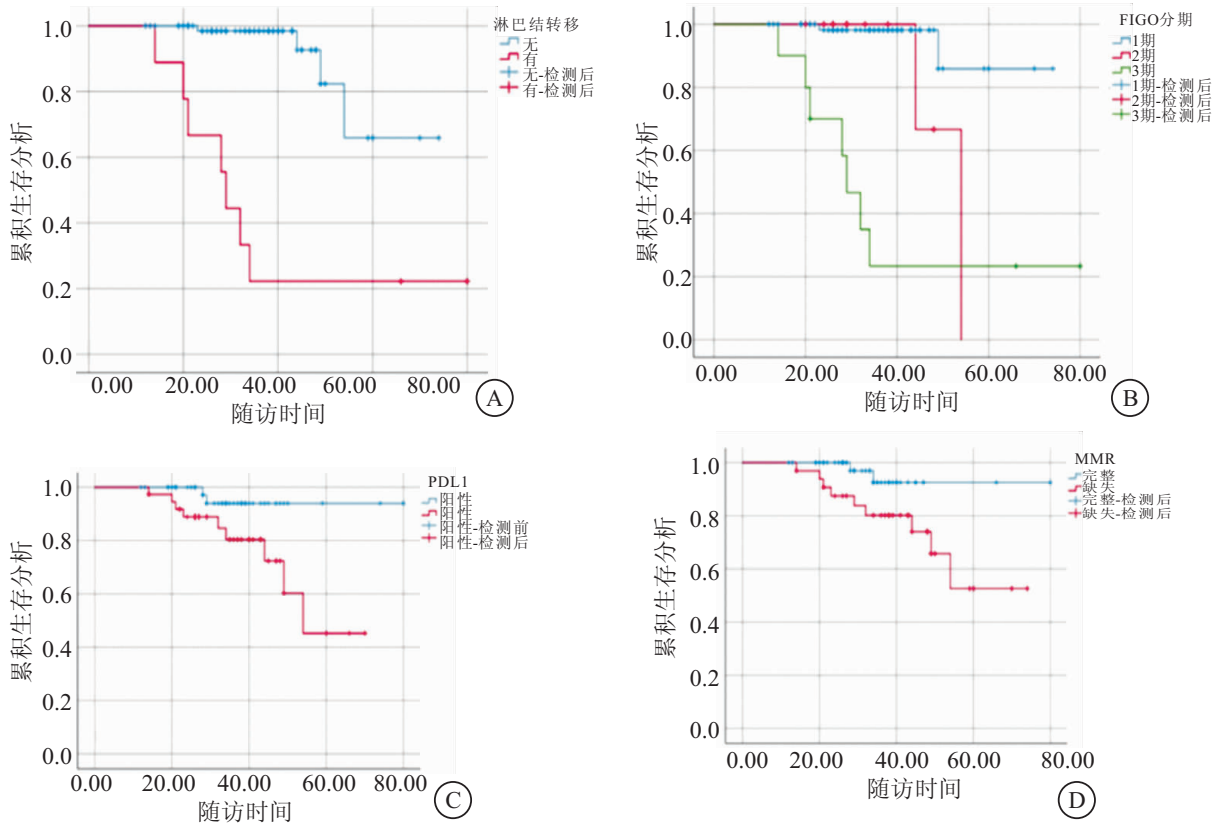


图 2 EEC 患者的单因素生存曲线

Figure 2 Univariate survival curve of patients with endometrioid adenocarcinoma

注：A. 淋巴结转移与 EEC 患者的单因素生存曲线，B. FIGO 分期与 EEC 患者的单因素生存曲线，C. PD-L1 与 EEC 患者的单因素生存曲线，D. MMR 与 EEC 患者的单因素生存曲线。

表 3 EEC 患者预后的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of prognosis in patients with endometrioid adenocarcinoma

临床病理特征	χ^2	P
MMR	4.542	0.033
P53	1.931	0.165
Ki-67	0.862	0.353
PD-L1	5.526	0.019
年龄	0.004	0.951
FIGO 分期	29.943	<0.001
淋巴结转移	29.238	<0.001
肌层浸润	0.279	0.059

2.4.2 子宫内膜样癌患者的多因素 COX 回归分析
用多因素 Cox-Regression 回归方法分析单因素分析中有统计学意义的因素,结果表明:在单因素分析中,PD-L1、FIGO 分期、淋巴结转移等指标不能作为影响 EEC 患者预后的独立因素($P>0.05$),MMR 可以作为影响 EEC 患者生存的独立因素($P<0.05$),见表 4、图 3。

表 4 EEC 患者多因素 cox 回归分析

Table 4 Multivariate Cox regression analysis in patients with endometrioid adenocarcinoma

临床病理学特征	P
MMR	0.019
PD-L1	0.806
FIGO 分期	0.986
淋巴结转移	0.959

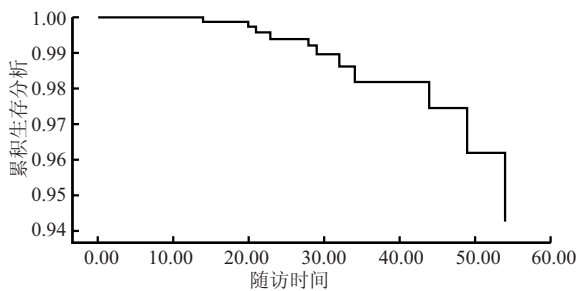


图 3 EEC 患者多因素 Cox 回归分析曲线

Figure 3 Multivariate Cox regression analysis curve in patients with endometrioid adenocarcinoma

3 讨论

根据发病相关因素,子宫内膜癌大致分为两类,Ⅰ型是雌激素依赖性,该型子宫内膜癌较为常见,均为 EEC;Ⅱ型是非雌激素依赖性,该型较为少见。EC 作为林奇综合征(Lynch syndrome, LS)的前哨肿瘤,多家机构对所有经组织学确诊为 EC 的患者进行 MMR 或微卫星不稳定性检测(MSI)检测^[5]。

EC 根据 TCGA 分子分型可分为 POLE 突变型、MSI 高突变型、高拷贝数型、低拷贝数型 4 种,其中预后最好的是 POLE 突变型(POLE mut),预后最差的

是高拷贝数型^[6]。由于 POLE 基因测序需要应用新鲜冷冻的 EC 组织,组织保存相对困难,且花费昂贵,TCGA 分子分型在临床上应用受限。Talhok 等^[7]提出了另一种分子分型,即 ProMisE 分子分型,其分为 dMMR 型,POLE 突变型,P53 野生型(P53wt),P53 突变(P53abn)型,其中预后最差的是 P53abn 型。

有研究显示,dMMR 在 EC 患者中的检出率约为 20%~40%^[8],dMMR 的 EC 患者中约 2%~5% 为 LS 相关性的 EC 患者。Møller 等^[9]的研究表明,对 LS 患者女性家族成员进行 MMR 检测,遗传了这种基因突变的女性家族成员 EC 发病率升高,约 43% 的患者在 75 岁前发生 EC,对 EC 患者进行 MMR 检测,对 dMMR 的患者进行种系突变检测,筛选出 LS 相关的 EC 患者,对这部分女性的家族成员在监测 LS 相关恶性肿瘤、采取降低肿瘤发生风险措施方面起作用。

MMR 是 EC 治疗中重要的免疫检查点,FDA 于 2017 年 5 月首次批准在表达 dMMR 或 MSI-h 的肿瘤患者中使用帕博利珠单抗^[10]。在 2021 年的 NCCN EC 治疗指南中也增加了以免疫检测点标志物为导向的二线全身治疗原则^[11]。刘彩虹等^[12]研究也表明,MMR 在指导子宫内膜不典型增生患者治疗中起到一定作用。本研究共检测 EEC 组织 90 例、子宫内膜不典型增生组织 30 例、EEC 癌旁组织 30 例、子宫内膜不典型增生旁组织 10 例的 MMR 蛋白缺失情况,结果表明,dMMR 在 EEC 组织中表达高于不典型增生组织、子宫内膜不典型增生旁组织及 EEC 旁组织,表明了 dMMR 在 EC 发生和发展中起到重要作用。对于有生育要求的年轻 EC 患者,MMR 在指导激素治疗方面这一点也起到一定的作用,Chung 等^[13]对保留生育功能的 EC 患者的研究表明,MMR 可以作为良好生物标志物,用于筛选激素治疗受益患者。

MMR 在评估患者预后方面也起重要作用,Backes 等^[14]对 EC 患者的研究显示,与 pMMR 的 EC 患者相比较,dMMR 的 EC 患者的无复发生存率(RFS)下降,复发率及远期复发率均上升,强调了替代治疗方案的必要性以及 MMR 作为高中风险 EC 的生物标志物的重要性。另外 Shikama 等^[15]等研究也表明 dMMR 的 EEC 患者的预后更差,本研究结果显示,MMR 与 EEC 患者的预后相关,dMMR 的 EEC 患者的预后更差,与上述研究相符,另外,MMR 还可以作为影响 EEC 患者生存的独立因素。因此对 EEC 患者常规进行 MMR 检测尤为重要。

在非小细胞肺癌和黑色素瘤中,PD-L1 作为免疫检查点抑制剂显示出良好的潜能^[16-18],在消化道肿瘤的诊断和评估预后方面 PD-L1 也扮演着重要角

色^[19]。在美国、欧洲等国家,只有 PD-L1 表达 50% 以上才能将帕姆单抗作为 NSCLS 的单药一线治疗方案。EC 的抗 PD-1 免疫治疗也有望在今后成为治疗的一线治疗方案。Oaknin 等^[20]的研究证实了抗 PD-1 免疫治疗在 EC 患者治疗中的疗效。Konstantinopoulos 等^[21]对 1 例 PD-L1 阳性的晚期 EC 患者应用派姆单抗治疗的研究表明,其可以表现出持久的抗肿瘤活性。本研究 PD-L1 在 EEC 组织中表达率为 43.3%,高于在子宫内膜不典型增生的患者及对照组的表达,表明了 PD-L1 在 EC 发生和发展中起到重要作用。

在评估患者预后方面,现有的研究尚存在差异,有研究表明 PD-L1 阳性患者的预后不良^[22-23],本次实验随访结果显示,PD-L1 与患者的预后有相关性,PD-L1 阳性的病人预后更差,与上述研究结果相符。然而 Lu 等^[24]的研究表明 PD-L1 与患者的总生存期和无瘤生存期无关,Amarin 等^[25]研究也表明 PD-L1 与患者的总生存期无关。在 PD-L1 对 II 型 EC 患者预后影响的研究中,Kucukgoz 等^[26]研究表明,PD-L1 可以作为 II 型 EC 患者的独立预后因素,由于本研究未纳入 II 型 EC 患者,所以不能得出上述结论。PD-L1 与 EC 患者的预后相关性还需要进一步进行大样本、长随访时间的研究来证实。

现阶段对 PD-L1 与患者预后的研究还相对较少,本研究表明了 MMR、PD-L1 在 EEC 组织中表达显著上调,提示 MMR、PD-L1 是 EEC 发生发展过程中的重要分子事件。但尚存在不足之处,即缺乏大样本及前瞻性研究,其次是随访时间较短,因此设计大样本的实验,增加随访时间,深入分析 PD-L1、MMR 对 EEC 患者预后的影响是以后进一步的研究方向。如何利用免疫检查点进行获益治疗的人群甄别,免疫疗法在 EC 中的作用如何评估,以及如何利用该免疫检查点为晚期或晚期、转移、耐药以及复发性 EEC 患者指导治疗,对这部分病人的预后进行改善,还需要大量前瞻性试验以及临床药物实验去证实。

4 结论

dMMR、PD-L1 在 EEC 发生发展过程中起协同作用。dMMR、PD-L1 与患者预后有关。dMMR 是影响 EEC 预后的独立因素,联合检测 MMR、PD-L1 可能为 EEC 预后评估提供理论依据。

【参考文献】

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132.
 [2] WANG Z Q, WANG J L, SHEN D H, *et al.* Should all endom-

etrioid uterine cancer patients undergo systemic lymphadenectomy? [J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39: 344-349.
 [3] 高继英,石代乐,张林西,等. 错配修复基因在消化道肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国临床研究,2017,30(01):136-138.
 [4] SPRANGER S, SPAAPEN R M, ZHA Y, *et al.* Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8⁺ T cells[J]. Sci Transl Med,2013, 5 (200) : 1-21.
 [5] FERGUSON S E, ARONSON M, POLLETT A, *et al.* Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing [J]. Cancer, 2014,120:3932-3939.
 [6] KIM J, KONG J K, YANG W, *et al.* DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry and MLH1 Promotor Methylation Testing for Practical Molecular Classification and the Prediction of Prognosis in Endometrial Cancer. [J]. Cancers (Basel), 2018, 10: 1-15.
 [7] BARTLEY A N, LUTHRA R, SARAIYA D S, *et al.* Identification of cancer patients with Lynch syndrome: clinically significant discordances and problems in tissue-based mismatch repair testing[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2012, 5: 320-327.
 [8] KANEKO E, SATO N, SUGAWARA T, *et al.* MLH1 promoter hypermethylation predicts poorer prognosis in mismatch repair deficiency endometrial carcinomas[J]. J Gynecol Oncol, 2021,32(6):1-13.
 [9] MÖLLER P, SEPPÄLÄ T T, BERNSTEIN I, *et al.* path_MMR Cancer risk and survival in carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database [J]. Gut, 2018, 67: 1306-1316.
 [10] KATHERINE C, KURNIT MD, SHANNON N, *et al.* Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test[J]. Cancer,2019, 125(13):2154-2163.
 [11] URICK M E, BELL D W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19: 510-521.
 [12] 刘彩虹,陈志强. 补肾化瘀方配合高效孕激素治疗子宫内膜不典型增生患者疗效及对错配修复蛋白表达的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(2):134-136,176.
 [13] CHUNG Y S, WOO H Y, LEE J Y, *et al.* Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer [J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(4):370.
 [14] BACKES F J, HAAG J, COSGROVE C M, *et al.* Mismatch repair deficiency identifies patients with high-intermediate-risk (HIR) endometrioid endometrial cancer at the highest risk of recurrence: A prognostic biomarker. [J]. Cancer,2019,125(3):1-45.
 [15] SHIKAMA A, AGUCHI T, MATSUMOTO K, *et al.* Clinicopathologic implications of DNA mismatch repair status in endometrial carcinomas [J]. Gynecol Oncol, 2016, 140: 226-233.
 [16] ZHOU Z C, CHEN K Y, LI N A, *et al.* Real-world utilization of PD-1/PD-L1 inhibitors with palliative radiotherapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer. [J]. Thoracic cancer, 2022:1-10.

- symptoms in adolescence: prospective cohort study [J]. *BMJ open*, 2017, 7(3): e014238.
- [10] VAN ENGELENBURG-VAN LONKHUYZEN M L, BOLS E M, BENNINGA M A, *et al.* Bladder and bowel dysfunctions in 1748 children referred to pelvic physiotherapy: clinical characteristics and locomotor problems in primary, secondary, and tertiary healthcare settings [J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(2): 207-216.
- [11] 张小丽, 陈国宏. 儿童膀胱直肠功能障碍的治疗进展[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(9): 1209-1213.
- [12] SANTOS J D, LOPES R I, KOYLE M A. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem [J]. *Can Urol Assoc J*, 2017, 11(1-2Suppl1): S64-72.
- [13] LOGAN B A, CORREIA K, MCCARTHY J, *et al.* Voiding dysfunction related to adverse childhood experiences and neuropsychiatric disorders [J]. *J Pediatr Urol*, 2014, 10(4): 634-648.
- [14] VON GONTARD A, NIEMCZYK J, WEBER M, *et al.* Specific behavioral comorbidity in a large sample of children with functional incontinence: Report of 1,001 cases [J]. *Neurourol Urodyn*, 2015, 34(8): 763-768.
- [15] 李斌, 戚艳杰, 周玉明, 等. 怀柔某小学 6~11 岁儿童社会能力及心理行为问题的调查[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(1): 9-11.
- [16] 金敏, 徐锋, 赵红. 叙事治疗对自我意识高于或低于常模儿童的影响[J]. *临床精神医学杂志*, 2017, 27(5): 343-345.
- [17] CHING C B, LEE H, MASON M D, *et al.* Bullying and lower urinary tract symptoms: why the pediatric urologist should care about school bullying [J]. *J Urol*, 2015, 193(2): 650-654.
- [18] SHEPARD J A, POLER J E, JR, GRABMAN J H. Evidence-Based Psychosocial Treatments for Pediatric Elimination Disorders [J]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2017, 46(6): 767-797.
- [19] 吕磊, 文建国. 儿童尿流动力学检查相关术语解读与临床应用[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(11): 973-980.
- [20] YANG S, CHUA M E, BAUER S, *et al.* Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(12): 2207-2219.
- [21] CHASE J, BOWER W, GIBBS S, *et al.* Diagnostic scores, questionnaires, quality of life, and outcome measures in pediatric continence: A review of available tools from the International Children's Continence Society [J]. *J Pediatr Urol*, 2018, 14(2): 98-107.

(收稿日期: 2023-04-20; 修回日期: 2023-07-17; 编辑: 张翰林)

(上接第 696 页)

- [17] DARMON N M, ADAM J, LAMANT L, *et al.* Harmonization of PD-L1 immunohistochemistry and mRNA expression scoring in metastatic melanoma: a multicenter analysis. [J]. *Histopathology*, 2022, 80(7): 1091-1101.
- [18] 贺竞, 龙翔宇, 王颖, 等. PD-1/PD-L1 免疫治疗联合多西他赛化疗方案治疗晚期复治性 NSCLC 的疗效及安全性[J]. *西部医学*, 2022, 34(2): 289-292.
- [19] 周永红, 史学丽, 高辉, 等. PD-L1 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(21): 2294-2297.
- [20] OAKNIN A, LEÓN-CASTILLO A, LORUSSO D. Progress in the management of endometrial cancer (subtypes, immunotherapy, alterations in PIK3CA pathway): data and perspectives [J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32: 471-480.
- [21] KONSTANTINOPOULOS P A, LUO W, LIU J F, *et al.* Phase II Study of Avelumab in Patients with Mismatch Repair Deficient and Mismatch Repair Proficient Recurrent/Persistent Endometrial Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 2786-2794.
- [22] SUNGU N, YILDIRIM M, DESDICIOGLU R, *et al.* Expression of Immunomodulatory Molecules PD-1, PD-L1, and PD-L2, and their Relationship with Clinicopathologic Characteristics in Endometrial Cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38: 404-413.
- [23] CHEW M, WONG Y P, KARIM N, *et al.* Programmed Death Ligand 1: A Poor Prognostic Marker in Endometrial Carcinoma [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10: 1-11.
- [24] LU L, LI Y H, LUO R, *et al.* Prognostic and Clinicopathological Role of PD-L1 in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1-8.
- [25] AMARIN J Z, MANSOUR R, AL-GHNIMAT SURA, *et al.* Differential Characteristics and Prognosis of PD-L1-Positive Endometrial Carcinomas: A Retrospective Chart Review [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11: 1-11.
- [26] KUCUKGOZ G U, KILIC B, PAYDAS S, *et al.* Programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expressions in type 2 endometrial cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300: 377-382.

(收稿日期: 2022-11-09; 修回日期: 2024-03-28; 编辑: 张翰林)