doi:10.11659/jjssx.02E021047

·临床研究·

MDC1 和 MMR 蛋白在子宫内膜癌中的表达及临床意义

辛礼辉,田云霄,吴士茜,孙 颖,王 静,郑神英 (邯郸市中心医院病理科,河北 邯郸 056000)

[摘 要] **目的** 探讨 DNA 损伤检查点蛋白调节子 1(MDC1)与错配修复(MMR)蛋白在子宫内膜癌中的表达及其与相关临床特征的关系。**方法** 回顾性分析 126 例子宫内膜癌患者的临床及病理资料,收集患者手术或刮宫标本进行 HE 染色和免疫组化染色,检测 MDC1、MMR 蛋白(MSH6、MSH2、PMS2、MLH1)的表达,并根据 MDC1 及 MMR 蛋白免疫组化结果,分析 MDC1、MMR 蛋白表达及结合两种蛋白不同表达与患者临床特征的关系。采用 *Kaplan-Meier* 法绘制生存曲线图分析 MDC1 和 MMR 蛋白联合检测与总生存率的关系。采用 *Spearman* 秩相关性分析 MDC1 与 MMR 蛋白表达的相关性。**结果** 与 MDC1 阳性表达患者相比,MDC1 阴性表达患者年龄较小,主要为低级别(1~2 级)子宫内膜样腺癌($P<0.05$);与 MMR 表达完整(MMR-p)患者相比,MMR 表达缺失(MMR-d)患者年龄较小,主要为低级别(1~2 级)子宫内膜样腺癌($P<0.05$)。MDC1 阴性表达/MMR-p、MDC1 阳性表达/MMR-p、MDC1 阴性表达/MMR-d、MDC1 阳性表达/MMR-d 各组患者年龄、组织学类型、组织学分级比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);而临床分期、肌层浸润深度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。MDC1、MMR 蛋白联合检测与患者的总生存率无关($P>0.05$),MDC1 阴性表达占所有子宫内膜癌患者的 9.5%(12/126),与 MMR-d 呈正相关($P<0.001$)。**结论** MDC1、MMR 蛋白多在低级别子宫内膜癌中失表达,并且 MDC1 阴性表达与 MMR-d 具有正相关性,提示 MDC1 失表达与子宫内膜癌的微卫星不稳定性密切相关。

[关键词] 子宫内膜癌;DNA 损伤检查点蛋白调节子 1;错配修复蛋白;免疫组化;多聚 ADP 核糖聚合酶
[中图分类号] R737.33 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-02-16

Expressions and clinical significances of MDC1 and MMR proteins in endometrial cancer

XIN Li-hui, TIAN Yun-xiao, WU Shi-qian, SUN Ying, WANG Jing, ZHEN Shen-ying (Department of Pathology, Handan Central Hospital, Handan Hebei 056000, China)

Abstract: Objective To explore the expressions of mediator of DNA damage checkpoint protein 1 (MDC1) and mismatch repair (MMR) proteins in endometrial cancer and their relationships with related clinical features. **Methods** The clinical and pathological data of 126 patients with endometrial cancer were retrospectively analyzed. The surgical or curettage specimens of the patients were collected for HE staining and immunohistochemical staining, and the expressions of MDC1 and MMR proteins including MSH6, MSH2, PMS2 and MLH1 were detected. The expressions of MDC1 and MMR proteins and the relationship between different expressions of the two proteins and the clinical features of patients were analyzed based on the immunohistochemical results of MDC1 and MMR proteins. The *Kaplan-Meier* method was used to draw a survival curve to analyze the relationship between the combined detection of MDC1 and MMR proteins and overall survival. *Spearman* rank correlation was used to analyze the correlation between expressions of MDC1 and MMR proteins. **Results** Compared with patients with MDC1 positive expression, patients with MDC1 negative expression were younger and mainly low-grade (grade 1 to 2) endometrioid adenocarcinoma ($P<0.05$); compared with MMR-proficient (MMR-p) patients, MMR-deficient (MMR-d) patients were younger and mainly low-grade (grade 1 to 2) endometrioid adenocarcinoma ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the age, histological type and histological classification of patients in the groups of MDC1 negative expression/MMR-p, MDC1 positive expression/MMR-p, MDC1 negative expression/MMR-d and MDC1 positive expression/MMR-d ($P<0.05$); while there was no statistically significant difference in the clinical staging or the depth of myometrial invasion ($P>0.05$). The combined detection of MDC1 and MMR proteins had no correlation with the overall survival of patients ($P>0.05$). MDC1 negative expression accounted for 9.5% (12/126) of all endometrial cancer patients, which had positive correlation with MMR-d ($P<0.001$). **Conclusion** MDC1 and MMR proteins are mainly deficient in low-grade endometrial

[基金项目] 河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目(1623208053ZC)
[通信作者] 辛礼辉,E-mail:474092740@qq.com

[13] Rex CE, Eckerström F, Heiberg J, et al. Surgical closure of a ventricular septal defect in early childhood leads to altered pulmonary function in adulthood: a long-term follow-up[J]. Int J Cardiol, 2019, 274(3): 100-105. doi:10.1016/j.ijcard.2018.06.109.

[14] Eroglu-Ertugrul NG, Yalcin E, Oguz B, et al. The value of flexible bronchoscopy in pulmonary infections of immunosuppressed children [J]. Clin Respir J, 2020, 14(2): 78-84. doi:10.1111/crj.13103.

[15] Wong OY, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. Predictors of time to cough resolution in children with chronic wet cough treated with antibiotics after bronchoscopy[J]. Pediatr Pulmonol, 2019, 54(12): 1997-2002. doi:10.1002/ppul.24506.

(编辑:杨 颖)

cancer, and MDC1 negative expression and MMR-d have a positive correlation, which suggests that MDC1 deficient is closely related to the microsatellite instability of endometrial cancer.

Keywords: endometrial cancer; mediator of DNA damage checkpoint protein 1; mismatch repair protein; immunohistochemistry; poly ADP-ribose polymerase

子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率及病死率逐年升高且呈年轻化趋势[1]。大部分子宫内膜癌临床症状典型,表现为阴道不规则出血、阴道排液等,早期易发现,但对于复发、晚期或特殊病理类型的子宫内膜癌,目前尚缺乏有效的治疗手段。近年来,靶向药物在各类肿瘤的治疗中均有较好的效果,但其在妇科肿瘤中的研究相对滞后[2]。具有 DNA 损伤反应(DNA damage response,DDR)缺陷的肿瘤可以采用多聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase,PARP)抑制剂替代治疗[3]。研究表明,DNA 损伤检查点蛋白调节子 1(mediator of DNA damage checkpoint protein 1,MDC1)在早期 DNA 损伤修复和细胞信号传递中发挥重要作用[4]。DNA 错配修复(mismatch repair,MMR)途径可以识别和纠正 DNA 复制过程中产生的非沃森—克里克碱基对和插入/缺失环[5]。MMR 去除在重组过程以及 DNA 的化学修饰过程中出现的碱基对错配和分支 DNA 中起到重要作用[6]。因此,本研究通过检测 MDC1 和 MMR 蛋白表达,分析其与子宫内膜癌患者临床病理特征的关系,以期为该病的临床治疗提供一定依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2012 年至 2016 年我院病理科收治的 126 例子宫内膜癌患者的手术或刮宫标本,收集患者的临床及病理资料,包括年龄、组织学类型、临床分期、组织学分级、肌层浸润深度等。患者年龄 30 ~ 76 岁,中位年龄 58 岁;术后随访 5 ~ 67 个月,中位时间 58 个月。纳入标准:术前均未接受新辅助化疗,术后证实为子宫内膜癌。排除标准:合并其他恶性肿瘤。

1.2 试剂

MDC1 抗体购自 abcam 公司(1∶300 稀释);MMR 蛋白相关抗体,包括减数分裂后分离蛋白 2(postmeiotic segregation increased 2,PMS2)、鼠抗人 MutL 同源蛋白 1(MutL homolog 1,MLH1)、MutS 同源蛋白 2(MutS homolog 2,MSH2)、MutS 同源蛋白 6(MutS homolog 6,MSH6),辣根过氧化物酶标记鼠兔专用抗体,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline,PBS),DAB 显色液,苏木精等均购自福州迈新生物科技公司;石蜡组织标本均由我院病理科提供。

1.3 免疫组化染色和 HE 染色

选取组织蜡块作厚度 4 μm 连续切片,分别行免疫组化染色和 HE 染色,免疫组化染色严格按照试剂盒说明书操作,PBS 代替一抗作为阴性对照试剂,淋巴细胞或间质细胞作为内对照。HE 染色采用莱卡全自动染色机严格按流程操作。以细胞核内出现明确棕黄色颗粒为阳性细胞,随机选取 5 个高倍视野(×400),计算 MDC1、MMR(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)蛋白阳性细胞率。细胞核中 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 阳性表达均出现棕黄色着色(且阳性率≥5%),即判断为 MMR 表达完整(MMR-proficient,MMR-p);若有 1 种或几种抗体出现阴性表达(阳性率 < 5%),则判定为 MMR 表达缺失(MMR-deficient,MMR-d)。细胞核中 MDC1 阳性表达出现棕黄色颗粒(且阳性率≥5%),即判为阳性,否则为阴性。由我院病理科 3 名医师阅片判读结果,如有争议则于多头显微镜下共同讨论。分析 MDC1、MMR 蛋白表达及结合两种蛋白不同表达与患者临床特征的关系,采用 *Kaplan-Meier* 法绘制生存曲线图分析 MDC1 和 MMR 蛋白联合检测与总生存率的关系,并分析 MDC1 与 MMR 蛋白表达的相关性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 IBM 软件进行统计学分析,计量资料组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,等级资料采用秩和检验;定性资料采用 χ^2 或 *Fisher* 精确检验;生存分析采用 *Kaplan-Meier* 法,行 *Log-Rank* 检验;相关性分析采用 *Spearman* 秩相关性分析。检验标准 $\alpha = 0.05$,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MDC1、MMR 蛋白表达与临床特征的关系

126 例患者中,MDC1 阴性表达 12 例,MDC1 阳性表达 114 例。与 MDC1 阳性表达患者相比,MDC1 阴性表达患者年龄较小,主要为低级别(1 ~ 2 级)子宫内膜样腺癌($P < 0.05$);MDC1 阴性表达患者与 MDC1 阳性表达患者临床分期、肌层浸润深度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与 MMR-p 患者相比,MMR-d 患者年龄较小,主要为低级别(1 ~ 2 级)子宫内膜样腺癌($P < 0.05$);MMR-p 患者与 MMR-d 患者临床分期、肌层浸润深度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 MDC1 与 MMR 蛋白不同表达结合与临床特征的关系

MDC1 与 MMR 蛋白表达配对分组:MDC1(+)/MMR-p 有 102 例,MDC1(−)/MMR-p 有 2 例,MDC1(+)/MMR-d 有 12 例,MDC1(−)/MMR-d 有 10 例。各组患者年龄、组织学类型、组织学分级比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而临床分期、肌层浸润深度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 MDC1、MMR 蛋白联合检测的生存分析

126 例患者中,45 例复发或死亡,其中 MDC1(+)/MMR-p 有 36 例,MDC1(−)/MMR-p 有 1 例,MDC1(−)/MMR-d 有 2 例,MDC1(+)/MMR-d 有 6 例。总体生存曲线显示,MDC1、MMR 蛋白联合检测与总生存率无关(*Log-Rank* = 0.976,$P=0.807$),见图 1。

表 1 MDC1、MMR 蛋白表达与临床特征表达的关系

临床特征		MDC1(−)	MDC1(+)	t/χ^2	P	MMR-p	MMR-d	t/χ^2	P
n		12	114			104	22		
年龄/岁		51.75±8.48	59.67±7.06	3.622	<0.001	59.90±7.09	54.23±7.99	3.334	0.001
组织学类型/例	子宫内膜样腺癌	12	77	5.470	0.019	69	20	5.282	0.022
	非子宫内膜样腺癌	0	37			35	2		
临床分期/例	Ⅰ期	8	65	4.372	0.224	60	13	0.066	0.996
	Ⅱ期	0	28			23	5		
	Ⅲ期	3	15			15	3		
	Ⅳ期	1	6			6	1		
组织学分级/例	1~2 级	11	68	4.721	0.030	59	20	9.070	0.003
	3 级	1	46			45	2		
肌层浸润深度/例	<1/2 宫壁	9	92	0.220	0.639	83	18	0.046	0.831
	≥1/2 宫壁	3	22			21	4		

表 2 MDC1 与 MMR 蛋白不同表达结合与临床特征的关系

临床特征		MDC1(−)/MMR-d	MDC1(+)/MMR-d	MDC1(−)/MMR-p	MDC1(+)/MMR-p	$F/\chi^2/Z$	P
n		10	12	2	102		
年龄/岁		51.40±9.32	56.58±6.12	53.50±0.71	60.03±7.11	5.266	0.002
组织学类型/例	子宫内膜样腺癌	10	10	2	67	6.435	0.011
	非子宫内膜样腺癌	0	2	0	35		
临床分期/例	Ⅰ期	7	6	1	59	8.604	0.475
	Ⅱ期	0	5	0	23		
	Ⅲ期	2	1	1	14		
	Ⅳ期	1	0	0	6		
组织学分级/例	1~2 级	9	11	2	57	10.709	0.013
	3 级	1	1	0	45		
肌层浸润深度/例	<1/2 宫壁	8	10	1	82	1.223	0.747
	≥1/2 宫壁	2	2	1	20		

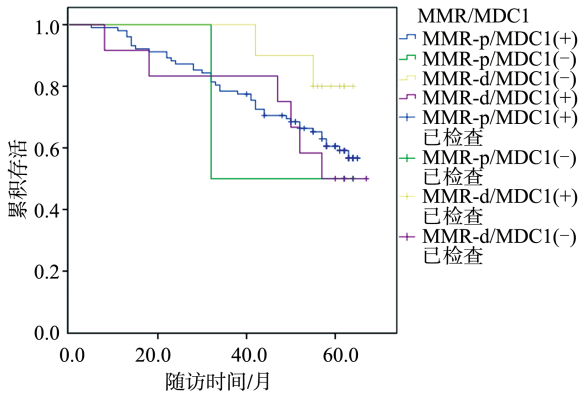


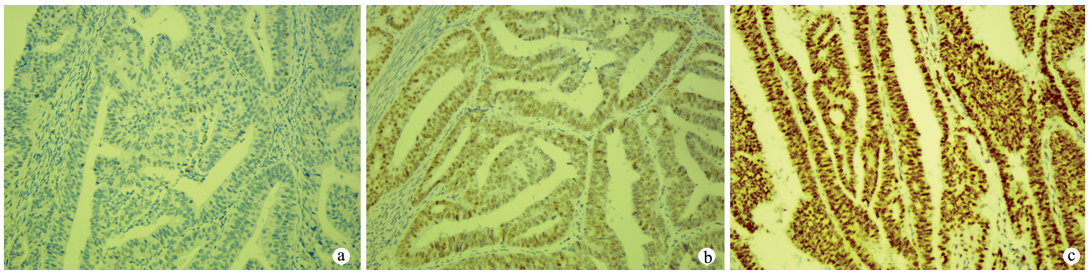
图 1 患者总体生存曲线

2.4 MDC1 与 MMR 蛋白表达及其相关性分析

126 例患者中,MDC1 阴性表达 12 例;MDC1 阳性表达 114 例,其中强阳性表达 82 例,占子宫内膜样腺癌的 60%(53/89),占非子宫内膜样腺癌的 78%(29/37),弱阳性表达 32 例,占子宫内膜样腺癌的 27%(24/89),占非子宫内膜样腺癌的 22%(8/37),见图 2。MMR 蛋白阴性表达 22 例,其中 PMS2 阴性表达 6 例,PMS2、MLH1 阴性表达 10 例,PMS2、MSH2 阴性表达 1 例,MSH6 阴性表达 3 例;MSH2、MSH6 阴性表达 2 例;MMR 蛋白阳性表达 104 例。相关性分析结果显示,MDC1 阴性表达与 MMR-d 呈正相关($r=0.563$,$P<0.001$)。

3 讨论

Bokhman[7] 于 1983 年首次提出“二元论”假说,并将子宫内膜癌分为雌激素依赖型(Ⅰ型)和非雌激素依赖型(Ⅱ型)。Ⅰ型包括大部分的子宫内膜样腺癌,Ⅱ型包括 3 级子宫内膜样腺癌、浆液性腺癌与透明细胞癌等非子宫内膜样腺癌。随着对肿瘤分子机制的深入研究,许多学者开始对子宫内膜癌不同组织学类型的分子改变进行研究。癌症基因组图谱根据拷贝数和基因组图谱将373例子宫内膜癌分为DNA聚合酶ε



a:MDC1 阴性表达;b:MDC1 弱阳性表达;c:MDC1 强阳性表达

图 2 MDC1 在子宫内膜癌中的表达情况(×200)

(polymerase epsilon,POLE)超突变型、微卫星不稳定高突变型、高拷贝数型和低拷贝数型[8]。大部分子宫内膜样腺癌为微卫星不稳定高突变型,其存在其他基因突变(高突变基因组),DNA 双链断裂修复机制基因就是其中之一[9]。MDC1 通过非同源末端连接反应和同源重组途径在 DNA 双链断裂修复机制中发挥重要作用[10]。MMR 机制、PI3K-PTEN-AKT 途径以及 P53 途径的信号转导缺陷对子宫内膜癌的发生、发展有重要影响[11]。因此,本研究探讨 MDC1 和 MMR 蛋白在子宫内膜癌中的表达情况及其与相关临床特征的关系。

MDC1 作为 DNA 损伤早期效应物,是 DNA 双链断裂同源重组修复的重要物质[4]。研究发现,MDC1 突变的小鼠会出现对辐射敏感、染色体不稳定、免疫缺陷等各种失调[12]。Bartkova 等[13]发现,在正常乳腺组织和肺组织中 MDC1 普遍表达,但在乳腺癌细胞中 30% 的 MDC1 失表达,肺癌细胞中 26% 的 MDC1 失表达,并且与其下游效应分子 53BP1 表达一致。但 Yuan 等[14]的研究显示,60% 宫颈癌患者的 MDC1 表达上调。同样,MDC1 在喉癌肿瘤组织中的阳性表达率为 56%,但其在正常组织中的阳性表达率仅为 27%[15]。有研究表明,乳腺癌组织中 MDC1 的表达缺失与肿瘤的浸润转移、临床分期有关[16]。本研究发现,9.5%(12/126)的子宫内膜癌患者 MDC1 表达为阴性,均为子宫内膜样腺癌,该类患者平均年龄较 MDC1 阳性表达患者小,且 MDC1 阳性表达患者出现强弱不等,强阳性表达患者占非子宫内膜样腺癌的 78%(29/37),而占子宫内膜样腺癌的 60%(53/89);弱阳性表达患者占非子宫内膜样腺癌的 22%(8/37),占子宫内膜样腺癌的 27%(24/89)。阴性表达患者全部为子宫内膜样腺癌,提示 MDC1 失表达可能与组织学分级相关,并且与子宫内膜样腺癌密切相关;但 MDC1 不同表达在临床分期和肌层浸润深度中差异无统计学意义,提示 MDC1 失表达可能与子宫内膜癌的浸润和转移无关。

MMR 蛋白表达缺失可导致 DNA 碱基配对无法校正,引起具有微卫星短串联重复序列长度改变,导致微卫星不稳定。有研究发现,MMR 蛋白免疫组化结果与微卫星不稳定检测结果高度一致[17]。且免疫组化检测操作简单,可在病理科进行。有研究表明,MMR-d 型子宫内膜癌常为高级别子宫内膜样腺癌,突变率高,患者预后不良[18-19]。但也有研究发现,MMR-d 型子宫内膜癌患者预后较好[20]。本研究结果显示,MMR-d 型子宫内膜癌占所有子宫内膜癌患者的 17.4%,而其中 90.9% 为子宫内膜样腺癌,组织学分级低,可能是由入组的子宫内膜样腺癌患者的比例偏大造成;其中 PMS2 阴性表达 6 例,PMS2、MLH1 阴性表达 10 例,PMS2、MSH2 阴性表达 1 例,MSH6 阴性表达 3 例,MSH2、MSH6 阴性表达 2 例,与国外 Cohn 等[21]的研究结果不一致,该研究中 MSH2 表达缺失率最高;但与国内晋薇等[22]研究结果一致,该研究结果显示,PMS2 表达缺失率最高,其次为 MLH1。造成这种差异的原因可能与种族、选取入组的子宫内膜癌类型的比例、患者入院时的临床分期等有关。有研究表明,MMR-d 型子宫内膜癌具有不同的治疗方式和预后,对铂类药物抵抗[23]。因此,本研究采用免疫组化法筛选出具有 MMR-d 表型的子宫内膜癌,研究 MMR-d 型子宫内膜癌与 MDC1 表达的关系,以期为 MMR-d 型子宫内膜癌患者的治疗提供新的理论依据。本研究结果显示,MMR-d 与患者的肌层浸润深度和临床分期无关,提示 MMR 蛋白在子宫内膜癌预后评估中可能需要结合其他指标共同判断,与何亚等[24]的报道一致。

MDC1 表达下调可影响 DNA 损伤修复,从而影响同源重组[25]。有研究发现,存在同源重组 DNA 修复机制缺陷的肿瘤对 PARP 抑制剂敏感[26]。而子宫内膜癌是携带高同源重组突变基因的一类肿瘤[2]。磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten,PTEN)参与机体的同源重组修复,其在子宫内膜样腺癌中常失表达,使肿瘤细胞对 PARP 治疗更加敏感。在体外实验和临床上,具有生殖细胞 BRCA1/2 基因功能缺陷的实体肿瘤采用 PARP 抑制剂治疗可使患者获益[27]。研究表明,MDC1 低表达的鼻咽癌联合 PARP 抑制剂治疗,可提高对奥拉帕尼的敏

感性[25]。本研究中 MDC1 在部分患者中失表达或弱表达,提示子宫内膜癌细胞中可能存在同源重组 DNA 修复机制缺陷,而存在同源重组 DNA 修复机制缺陷的肿瘤对 PARP 抑制剂敏感[26],因此 MDC1 的检测可能对临床晚期、复发或特殊病理类型的子宫内膜癌的治疗选择有益,有待后续实验进一步验证。

本研究结果显示,MDC1、MMR 蛋白联合检测结果与患者总生存率无关,可能是纳入的样本量小所致,需进一步扩大样本量进行验证;但在联合检测过程中发现,MDC1 阴性表达和 MMR-d 呈正相关,提示 MDC1 和 MMR 蛋白在 DNA 损伤修复中可能起到相互协助的作用,同时 MDC1 的表达可能与子宫内膜癌的微卫星不稳定性有关。

综上所述,MDC1 和 MMR 蛋白多在年轻患者及低级别子宫内膜样腺癌中失表达,但与临床分期及肌层浸润深度无明显相关性;MDC1 阴性表达和 MMR-d 呈正相关,提示 MDC1 的失表达与子宫内膜癌微卫星不稳定性密切相关。

[参考文献]

[1] Siegel RL, Mileler KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7 - 30. doi: 10.3322/caac.21442.

[2] 曾 靖, 尹如铁. PARP 抑制剂在子宫内膜癌治疗中的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(1): 28 - 30.

[3] Dziadkowiec KN, Gąsiorowska E, Nowak-Markwitz E, et al. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting[J]. Prz Menopauzalny, 2016, 15: 215 - 219. doi: 10.5114/pm.2016.65667.

[4] Ruff SE, Logan SK, Garabedian MJ, et al. Roles for MDC1 in cancer development and treatment[J]. DNA Repair (Amst), 2020, 95: 102948. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102948.

[5] Mailand N, Bekker-Jensen S, Faustrup H, et al. RNF8 ubiquitylates histones at DNA double-strand breaks and promotes assembly of repair proteins[J]. Cell, 2007, 131(5): 887 - 900. doi: 10.1016/j.cell.2007.09.040.

[6] Reyes GX, Schmidt TT, Kolodner RD, et al. New insights into the mechanism of DNA mismatch repair[J]. Chromosoma, 2015, 124: 443 - 462. doi: 10.1007/s00412 - 015 - 0514 - 0.

[7] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1983, 15(1): 10 - 17. doi: 10.1016/0090 - 8258(83)90111 - 7.

[8] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. Nature, 2013, 497(7447): 67 - 73. doi: 10.1038/nature12113.

[9] Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. Nature, 2013, 497(7447): 67 - 73. doi: 10.1038/nature12113.

[10] Dimitrova N, de Lange T. MDC1 accelerates nonhomologous end-joining of dysfunctional telomeres[J]. Genes Dev, 2006, 20(23): 3238 - 3243. doi: 10.1101/gad.1496606.

[11] Doghri R, Houcine Y, Boujelbène N, et al. Mismatch repair deficiency in endometrial cancer: immunohistochemistry staining and clinical implications[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2019, 27(9): 678 - 682. doi: 10.1097/PAI.0000000000000641.

[12] Lou ZK, Minter-Dykhouse K, Franco S, et al. MDC1 maintains genomic stability by participating in the amplification of ATM-Dependent DNA damage signals[J]. Mol Cell, 2006, 21(2): 187 - 200. doi: 10.1016/j.molcel.2005.11.025.

[13] Bartkova J, Horejsí Z, Sehested M, et al. DNA damage response mediators MDC1 and 53BP1: constitutive activation and aberrant loss in breast and lung cancer, but not in testicular germ cell tumours[J]. Oncogene, 2007, 26(53): 7414 - 7422. doi: 10.1038/sj.onc.1210553.

[14] Yuan CF, Bu YQ, Wang CD, et al. NFBD1/MDC1 is a protein of oncogenic potential in human cervical cancer[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 359(1 - 2): 333 - 346. doi: 10.1007/s11010 - 011 - 1027 - 7.

[15] Liu X, Qiu Z, Wang Z, et al. NFBD1/MDC1 participates in the regulation of proliferation and apoptosis in human laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Clin Transl Oncol, 2018, 20: 534 - 541. doi: 10.1007/s12094 - 017 - 1748 - 5.

[16] Patel AN, Goyal S, Wu H, et al. Mediator of DNA damage checkpoint protein 1 (MDC1) expression as a prognostic marker for nodal recurrence in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 126: 601 - 607. doi: 10.1007/s10549 - 010 - 0960 - 6.

[17] Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer[J]. Ann Oncol, 2017, 28(1): 96 - 102. doi: 10.1093/annonc/mdw542.

[18] Garg K, Shih K, Barakat R, et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(12): 1869 - 1877. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181bc9866.

[19] Shih KK, Garg K, Levine DA, et al. Clinicopathologic significance of DNA mismatch repair protein defects and endometrial cancer in women 40 years of age and younger[J]. Gynecol Oncol, 2011, 123(1): 88 - 94. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.06.005.

[20] Kato M, Takano M, Miyamoto M, et al. DNA mismatch repair-related protein loss as a prognostic factor in endometrial cancers[J]. J Gynecol Oncol, 2015, 26(1): 40 - 45. doi: 10.3802/jgo.2015.26.1.40.

[21] Cohn DE, Frankel WL, Resnick KE, et al. Improved survival with an intact DNA mismatch repair system in endometrial cancer[J]. Obstet Gynecol, 2006, 108(5): 1208 - 1215. doi: 10.1097/01.AOG.0000239097.42987.0c.

[22] 晋 薇, 马亚琪, 王 昀, 等. 错配修复基因 MLH1、MSH2、MSH6 及 PMS2 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 诊断病理学杂志, 2018, 25(5): 335 - 339. doi: 10.3969/j.issn.1007 - 8096.2018.05.004.

[23] Guillotin D, Martin SA. Exploiting DNA mismatch repair deficiency as a therapeutic strategy[J]. Exp Cell Res, 2014, 329(1): 110 - 115. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.07.004.

[24] 何 亚, 胡元晶. P53 和 MMR 联合检测在子宫内膜癌预后判断中的作用[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(9): 651 - 656. doi: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2019.09.002.

[25] Wang Z, Zuo W, Zeng Q, et al. Loss of NFBD1/MDC1 disrupts homologous recombination repair and sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to PARP inhibitors[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 14 - 19. doi: 10.1186/s12929 - 019 - 0507 - z.

[26] Turk AA, Wisinski KB. PARP inhibitors in breast cancer: bringing synthetic lethality to the bedside[J]. Cancer, 2018, 124(12): 2498 - 2506. doi: 10.1002/cncr.31307.

[27] Wong W, Raufi AG, Safyan RA, et al. BRCA mutations in pancreas cancer: spectrum, current managemant, challenges and future prospects[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 2731 - 2742. doi: 10.2147/CMAR.S211151.

(编辑:龙小芬)