·论 著·

组织中 MMP-9、E-cadherin 与子宫内膜样癌伴 MELF 浸润方式及肿瘤侵袭程度的关系

李 坤[1]，王 静[2]，金春亭[3*]，白 睿[1]，刘晓娟[2]
（1.河北北方学院附属第一医院病理科，河北 张家口 075000；2.河北北方学院附属第一医院妇产科，河北 张家口 075000；3.河北北方学院病理教研室，河北 张家口 075000）

［摘要］ **目的** 分析子宫内膜样癌组织中基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-9、E-钙黏蛋白（E-cadherin）与微囊性、伸长及碎片状（microcystic，elongation，and fragmentation，MELF）浸润方式及肿瘤侵袭程度之间的关系，探讨能够识别子宫内膜样癌伴 MELF 浸润的指标，抑制肿瘤侵袭能力。**方法** 回顾性分析在河北北方学院附属第一医院接受手术治疗的 112 例子宫内膜样癌患者临床资料，全部患者均顺利完成改良根治性子宫切除术，并获得肿瘤标准，根据病理检查结果对 112 例患者进行分组，分为 MELF 组和 N-MELF 组。统计 112 例患者一般临床资料，血液检查项目包括肿瘤标志物，免疫组织化学检查项目包括组织中 MMP-9、E-cadherin，根据检查结果，构建 Logistic 回归模型，分析组织中 MMP-9、E-cadherin 及相关指标与子宫内膜样癌 MELF 浸润方式及肿瘤侵袭程度的关系。**结果** 研究中 112 例子宫内膜样癌患者，评估为 MELF 浸润患者 21 例（18.75%）；MELF 浸润患者病理等级低级别，国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics，FIGO）ⅣA 期，淋巴脉管间隙浸润（lymphatic vascular space，LVSI）、组织中 MMP-9 阳性患者占比多于 N-MELF 浸润患者，E-cadherin 阳性患者占比少于 N-MELF 浸润患者，人附睾蛋白（humanepididymisprotein 4，HE4），甲壳质酶蛋白（human cartilageglycopmtein，YKL-40）水平高于 N-MELF 患者，差异有统计学意义（$P<0.05$）。多元 Logistic 回归分析提示，组织中 E-cadherin 表达率低、MMP-9 表达率高，MELF 浸润与子宫内膜样癌 FIGO 分期进展有关（$P<0.05$）。**结论** 子宫内膜样癌发生 MELF 浸润与组织中 MMP-9、E-cadherin 有关，MMP-9 表达率高和 E-cadherin 表达率低能够通过导致 MELF 浸润发生，从而增强肿瘤侵袭能力。

［关键词］ 子宫内膜样癌；基质金属蛋白酶-9；E-钙黏蛋白 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.08.020
［中图分类号］ R737.33 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205(2024)08-0980-07

The relationship of MMP-9, E-cadherin in tissues with MELF pattern invasion and degree of tumor invasion in endometrial carcinoma

LI Kun[1], WANG Jing[2], JIN Chun-ting[3*], BAI Rui[1], LIU Xiao-juan[2]
(1.*Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou* 075000, *China*; 2.*Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou* 075000, *China*; 3.*Department of Pathology, Hebei North University, Zhangjiakou* 075000, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To analyze the relationship of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and E-cadherin in endometrioid carcinoma tissues with the microencystic, elongated and fragmented (MELF) pattern invasion and degree of tumor invasion, and to explore the indicators that could identify the endometrial carcinoma with MELF invasion, so as to inhibit tumor invasion. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 112 patients

［收稿日期］2023－06－05
［基金项目］张家口市科学技术局项目（1921064D）
［作者简介］李坤（1982－），女，河北河间人，河北北方学院附属第一医院副主任医师，医学硕士，从事肿瘤病理研究。
* 通信作者。E-mail:jinct110@163.com

with endometrioid carcinoma who underwent surgical treatment at the First Affiliated Hospital of Hebei North University. All patients successfully completed modified radical hysterectomy and met tumor criteria. Based on pathological examination results, 112 patients were divided into MELF group and non-MELF (N-MELF) group. The general clinical data of 112 patients were recorded. The blood examination items included tumor markers, and immunohistochemical examination items included MMP-9 and E-cadherin in tissues. According to the results of the examination, a Logistic regression model was constructed to analyze the relationship of MMP-9, E-cadherin and related indicators in the tissue with the MELF pattern invasion and degree of tumor invasion of endometrial carcinoma. **Results** Among the 112 patients with endometrioid carcinoma in this study, 21 patients (18.75%) were evaluated as MELF invasion. The proportion of patients with low pathological grade of MELF invasion, the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage ⅣA, lymphatic vascular space invasion (LVSI), and positive MMP-9 in tissues was higher than that of N-MELF invasion patients, and the proportion of E-cadherin positive patients was lower than that of N-MELF invasion patients. The levels of human epididymis protein 4 (HE4) and human cartilage glycopmtein (YKL-40) were higher than those of N-MELF patients, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the expression rate of E-cadherin was low, that the expression rate of MMP-9 was high in tissues, and that MELF invasion was related to FIGO staging of endometrial carcinoma ($P<0.05$). **Conclusion** The MELF invasion of endometrioid carcinoma is related to MMP-9 and E-cadherin in the tissues. The high expression rate of MMP-9 and the low expression rate of E-cadherin can lead to the MELF invasion and hence enhance the tumor invasion ability.

[**Key words**] endometrial neoplasms; matrix metalloproteinase-9; E-cadherin

子宫内膜癌最常见的病理类型为子宫内膜样癌，占所有病理类型的80%～90%[1]，低级别的子宫内膜样癌总体预后良好，5年生存率约90%[2]，但仍有5%～18%的患者预后不良[3]，这与肿瘤细胞的浸润模式有关。目前认为子宫内膜样癌有5种浸润方式，其中微囊性、伸长及碎片状(microcystic, elongation, and fragmentation, MELF)浸润是2003年Murray等[4]提出一种特殊的浸润方式，是导致盆腔淋巴结转移的危险因素，与子宫内膜样癌不良预后有关[5]。然而对于MELF浸润的评估至今仍缺乏客观指标，这不利于指导制定子宫内膜样癌MELF浸润的治疗措施，探讨与子宫内膜样癌伴MELF浸润有关的指标十分必要。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9属于MMPs家族成员，主要作用为降解细胞外基质，促进细胞增殖和转移，MMP-9与子宫内膜样癌生长速度、恶性程度及预后的关系已经被研究证明[6]，然而MMP-9与子宫内膜样癌浸润方式的关系，至今尚无明确定论。E-钙黏蛋白(E-cadherin)是一种细胞黏附分子，目前认为E-cadherin能够参与调控细胞周期，维持上皮细胞形态学及结构完整性[7]。因此，临床中常通过调控E-cadherin表达的途径抑制肿瘤生长。但E-cadherin在子宫内膜样癌伴MELF浸润中的临床意义仍需大量研究证明。本研究以子宫内膜样癌组织中E-cadherin、MMP-9与MELF浸润方式及肿瘤侵袭程度的关系为研究重点，证实E-cadherin、MMP-9在其中的临床意义，为改善子宫内膜样癌患者预后提供参考依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性分析2020年2月—2022年1月在河北北方学院附属第一医院接受手术治疗的112例子宫内膜样癌患者临床资料。纳入标准：①符合《子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)》[8]相关依据诊断；②首次确诊子宫内膜癌的患者；③顺利完成改良根治性子宫切除术治疗，并获得肿瘤标本。排除标准：①合并其他系统恶性肿瘤；②既往接受过子宫手术；③入院时正在服用任何免疫抑制剂、抗生素等影响检测结果的药物；④确诊时肿瘤已经发生远处转移；⑤仍患有其他妇科疾病，如妇科炎症疾病；⑥确诊时正在妊娠或处于哺乳期；⑦检查结果缺失。

本研究由河北北方学院附属第一医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 病理检查 (1)试剂和仪器:组织脱水机(徕卡公司),组织包埋机(徕卡公司),组织切片机(徕卡公司),免疫组化 SP-0023 试剂盒(诺扬生物),兔抗人 E-cadherin 单克隆抗体(德泰生物),兔抗人 MMP-9 单克隆抗体(德泰生物),粉剂型 PBS 缓冲液(福建迈新公司),抗体稀释液等常规实际均由本院病理科提供。(2)检查方法:①载玻片处理:将载玻片放入 10%的稀硝酸中浸泡 48 h,捞出冲洗 2 h,蒸馏水洗涤 5 遍,无水乙醇充分浸泡 2 h,置于 37 ℃恒温干燥箱内烤干,再浸泡在 1∶10 多聚-L-来氨酸中数秒,晾干,置于 37 ℃恒温干燥箱烤干,装盒防尘防污染备用。②盖玻片处理:将盖玻片置于 1%的稀盐酸溶液中浸泡 24 h,捞出冲洗 3 遍,蒸馏水中浸泡过夜,再置于无水乙醇中浸泡 30 min,烘干,装盒防尘防污染备用。③标本制备:标本离体后迅速放入液氮中保存送检,检查前以 4%多聚甲醛固定标本,常规脱水后石蜡包埋,以 4 μm 厚度连续切片,将切片放置于 65 ℃烤箱烘片 30 min,将干燥的切片室温冷却后浸泡在二甲苯瓶中,用于脱蜡,脱蜡后的切片晾干后放入梯度酒精瓶中浸泡水化,共 5 瓶(100% - 95% - 90% - 85% - 75%),各浸泡 10 min,捞出清水冲洗 3 遍,蒸馏水缓慢冲洗5 min。将切片泡入柠檬酸盐抗原修复缓冲液中,微波炉抗原热修复 15 min,取出后室温冷却,用清水缓慢冲洗 3 遍,PBS 冲洗 3 遍,吸除切片上多余的 PBS。将二甲苯脱蜡的切片放入 3% 的 H_2O_2 溶液中 10 min,蒸馏水冲洗 3 遍,PBS 冲洗 3 遍,吸除切片上多余的 PBS,晾干。在晾干的切片上滴加一抗,滴加的液体均匀分布在组织表面,范围大于组织边缘 1～2 mm 且没有气泡产生,恒温 37 ℃中孵育 1 h,PBS 缓慢冲洗 3 遍,冲洗后吸除切片上多余的 PBS,晾干。滴加增强剂,恒温 37 ℃中孵育 30 min,PBS 冲洗 3 遍,冲洗后吸除切片上多余的 PBS,晾干。滴加二抗,恒温 37 ℃中孵育 1 h,PBS 缓慢冲洗 3 遍,冲洗后吸除切片上多余的 PBS,晾干。滴加增强剂,恒温 37 ℃中孵育 30 min,PBS 冲洗 3 遍,冲洗后吸除切片上多余的 PBS,晾干。在晾干后的切片上滴加 DAB 显色液,恒温 37 ℃中显色,显微镜下观察颜色变化,当背景出现显色时,即立即终止显色。终止显色方法为冲水冲洗 5 min,蒸馏水冲洗 2 min,采用已知阳性对照片作为对照,采用 PBS 作为第一抗体,用于阴性对照。最后以苏木素复染 20 s,清水冲洗 3 遍,晾干。将晾干的切片放入 1%的盐酸中分化,即刻取出,再放入 0.25%的氨水中返蓝,冲洗 3 遍。将切片放入梯度酒精中脱水干燥,再放入二甲苯瓶中透明,最后将脱水透明的切片用中性树胶封固。④结果判读:采用双盲法由 2 位病理科医生独立阅片,阳性染色主要定位于胞质中,呈棕褐色或深褐色颗粒状。每张切片随机选择 10 个 400 倍视野,以染色强度计算阳性细胞比例。阳性细胞百分率判读:0 分:＜5%,1 分:5%～25%,2 分:26%～50%,3 分:51%～75%,4 分:＞75%。0 分:未着色;1 分:浅棕色;2 分:棕色;3 分:褐色。0 分评估为阴性,≥1 分视为有阳性细胞,即评估为阳性,得分越高提示阳性等级越高。

1.2.2 MELF 浸润评估 ①低倍镜下 MELF 浸润的癌细胞出现在肿瘤浸润的最前端;②浸润性癌细胞为单个或成簇,或形成线体,最具特征的形态为微囊状、拉长裂隙样或碎片状,腺腔内衬细胞胞质嗜酸或类似于内皮细胞样;③周围可见黏液水肿样纤维间质,伴有显著的炎症细胞浸润,以中性粒细胞浸润显著,或嗜酸粒细胞[4]。观察对象为子宫内膜样癌所有肿瘤细胞,观察的样本符合上述标准即评估为 MELF 浸润模式。

1.2.3 血液检查 血液检查项目均为入院时常规采血检测获得,包括:血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA),糖类抗原(carbohydrate antigen,CA)125、CA199、CA153,人附睾蛋白(humanepididymisprotein 4,HE4),甲壳质酶蛋白(human cartilageglycopmtein,YKL-40),其中 CEA、CA125、CA199、CA153 使用化学发光法检测,HE4、YKL-40 使用酶联免疫吸附法检测,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 临床资料收集 根据研究目的,统计患者一般临床资料,包括年龄、病史、产次、肿瘤直径、病理等级、国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)[8]分期、分化程度、淋巴脉管间隙浸润(lymphatic vascular space,LVSI)等。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件处理数据。计数资料采用秩和检验;计量资料采用独立样本 t 检验、非参数 Mann-Whitney U 检验;子宫内膜样癌组织中 E-cadherin、MMP-9 与 MELF 浸润及肿瘤侵袭程度的关系,使用 Logistic 回归检验;子宫内膜样癌组织中 E-cadherin、MMP-9 之间的关系,使用 Phi 系数检验。P＜0.05 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　MELF与N-MELF患者一般资料比较　本研究中112例子宫内膜样癌患者，病理评估为MELF浸润患者21例(18.75%)。MELF浸润患者病理等级低级别，FIGO Ⅳ A期，LVSI、组织中MMP-9阳性患者占比多于N-MELF浸润患者(图1，2)，E-cadherin阳性患者占比少于N-MELF浸润患者(图3，4)，HE4、YKL-40水平高于N-MELF患者，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1　MELF与N-MELF患者一般资料比较

Table 1　Comparison results of general information between MELF and Non-MELF patients

组别	例数	年龄	病史(例数)			产次	肿瘤直径	病理等级(例数)	
		[M(QR)，岁]	肥胖	高血压	糖尿病	[M(QR)，次]	($\bar{x}\pm s$，cm)	低级别	高级别
MELF	21	48.00(4.00)	13	5	4	2.00(1.00)	3.58±0.68	17	33
N-MELF	91	49.00(4.00)	42	11	9	2.00(1.00)	3.35±0.62	4	58
$Z/\chi^2/t$ 值		1.314	0.146	0.107	0.645	0.152	1.500	3.697	
P 值		0.189	0.226	0.299	0.422	0.879	0.137	<0.001	

组别	例数	FIGO分期(例数)			LVSI(例数)		E-cadherin(例数)		MMP-9(例数)		CEA
		Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	+	−	+	−	+	−	($\bar{x}\pm s$，μg/L)
MELF	21	4	7	10	17	18	7	55	16	5	15.25±2.14
N-MELF	91	44	28	19	4	73	14	36	41	50	14.90±1.71
$Z/\chi^2/t$ 值		2.820			29.719		5.073		6.618		0.805
P 值		0.005			<0.001		0.024		0.010		0.422

组别	例数	CA125($\bar{x}\pm s$，kU/L)	CA153($\bar{x}\pm s$，kU/L)	CA199($\bar{x}\pm s$，kU/L)	HE4($\bar{x}\pm s$，pmol/L)	YKL-40($\bar{x}\pm s$，μg/L)
MELF	21	52.89±3.03	44.84±3.81	68.80±3.46	164.55±13.81	546.01±50.89
N-MELF	91	53.62±3.25	43.61±3.69	67.65±5.64	154.90±15.47	522.66±41.92
$Z/\chi^2/t$ 值		0.938	1.368	0.895	2.626	2.208
P 值		0.350	0.174	0.373	0.010	0.029

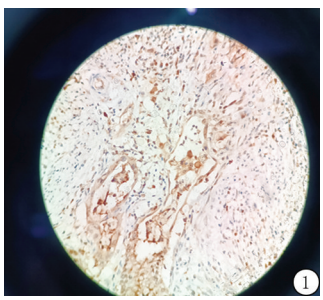


图1　MELF区域MMP-9

Figure 1　MMP-9 in MELF Region

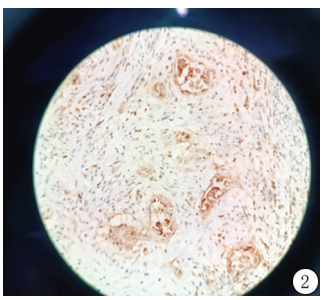


图2　非MELF区域MMP-9

Figure 2　MMP-9 in Non-MELF Region

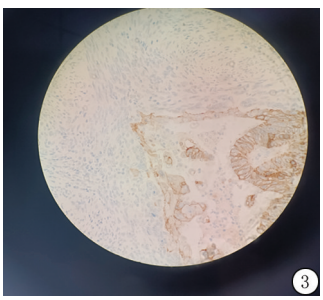


图3　MELF区域E-cadherin

Figure 3　E-cadherin in MELF Region

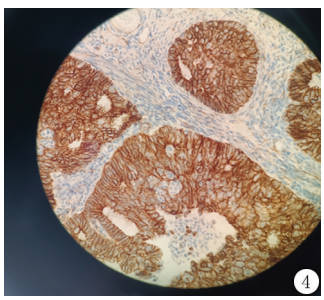


图4　非MELF区域E-cadherin

Figure 4　E-cadherin in Non-MELF Region

2.2　子宫内膜样癌组织中E-cadherin、MMP-9及相关指标与MELF浸润的关系　构建Logistic回归模型，将子宫内膜样癌浸润方式作为因变量(MELF浸润=1，N-MELF浸润=0)，将病理等级(高级别=1，低级别=0)、E-cadherin、MMP-9、HE4、YKL-40(均为连续变量)作为自变量。结果提示，病理等级低级别，组织中E-cadherin表达率低、MMP-9表达率高，HE4高表达与子宫内膜样癌发生MELF浸润有关($P<0.05$)。见表2。

2.3　子宫内膜样癌组织中E-cadherin、MMP-9与肿瘤侵袭程度的关系　以子宫内膜样癌FIGO Ⅱ期作为参照，多元Logistic回归分析提示，组织中E-cadherin表达率低、MMP-9表达率高，MELF浸润与子宫内膜样癌FIGO分期进展有关($P<0.05$)。见表3。

表2 子宫内膜样癌组织中E-cadherin、MMP-9及相关指标与MELF浸润的关系

Table 2 Relationship of E-cadherin, MMP-9, and related indicators with MELF invasion in endometrial carcinoma tissue

项目	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR值	95%CI
病理等级	−1.928	0.684	7.937	0.005	0.145	0.038～0.556
E-cadherin	−1.545	0.633	5.955	0.015	0.213	0.062～0.738
MMP-9	1.434	0.686	4.377	0.036	4.197	1.095～16.088
HE4	0.050	0.020	5.946	0.015	1.051	1.010～1.094
YKL-40	0.010	0.006	2.565	0.109	1.010	0.998～1.023
常量	−14.312	4.736	9.130	0.003	−	−

表3 子宫内膜样癌组织中E-cadherin、MMP-9与肿瘤侵袭程度的关系

Table 3 Relationship between E-cadherin, MMP-9 and tumor invasion in endometrial carcinoma tissue

项目	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR值	95%CI
Ⅲ期						
E-cadherin	1.779	0.572	9.684	0.002	5.925	1.932～18.171
MMP-9	1.495	0.560	7.120	0.008	4.459	1.487～13.368
HE4	−0.013	0.017	0.580	0.446	0.987	0.955～1.020
YKL-40	0.008	0.006	1.852	0.174	1.008	0.996～1.020
MELF	1.207	0.784	2.371	0.124	3.342	0.719～15.527
ⅣA期						
E-cadherin	1.552	0.604	6.596	0.010	4.721	1.444～15.432
MMP-9	1.507	0.594	6.424	0.011	4.511	1.407～14.463
HE4	−0.009	0.018	0.267	0.605	0.991	0.957～1.026
YKL-40	0.005	0.006	0.709	0.400	1.005	0.993～1.018
MELF	1.904	0.768	6.146	0.013	6.715	1.490～30.261

2.4 子宫内膜样癌组织中E-cadherin、MMP-9之间的关系 使用Phi系数检验，子宫内膜样癌组织中E-cadherin、MMP-9之间为负相关性（$r=-0.235$，$P<0.05$）。见表4。

3 讨 论

MELF是一种子宫内膜样癌腺体特殊的子宫肌层浸润模式，主要发生在低级别的子宫内膜样癌中，目前认为MELF的发生率多集中在10%～30%之间[9-10]，但也有报道显示，MELF发生率能够高达42%～48%，能够与其他浸润模式共存[11]。本研究中，18.75%的低级别子宫内膜样癌患者伴有MELF浸润，这些患者中LVSI的发生率高达80.95%，FIGO Ⅳ期进展率为47.62%，HE4、YKL-40等肿瘤标志物表达高于N-MELF患者。研究数据提示，低级别子宫内膜样癌具有MELF浸润的高风险，MELF浸润导致低级别子宫内膜样癌患者预后不良风险增加，探讨MELF浸润相关指标，识别该浸润模式有助于提供准确的FIGO分期，指导制定治疗方案。

MMP-9是一种蛋白水解酶，也称之为明胶酶B，主要通过降解Ⅳ型胶原和明胶，破坏细胞基底膜结构的途径，参与疾病的发病过程[12]。MMP-9在恶性肿瘤中的临床意义早已被研究证明，目前认为MMP-9能够促进肿瘤新生血管生成，促进肿瘤细胞生长转移，与恶性肿瘤预后不良有关[13]。且现阶段临床能够通过MMP-9抑制剂干预，有效抑制肿瘤细胞生长，辅助术后放化疗，达到理想的治疗预期。Zhang等[14]研究中，通过下调MMP-9表达有效抑制子宫内膜癌细胞侵袭性，研究认为MMP-9能够用于治疗子宫内膜癌的新化合物进行开发。肿瘤细胞快速增值的过程伴随基质的降解和重构，其中MMP-9能够通过降解细胞外基质和破坏基底膜的完整性，对肿瘤局部微环境进行重塑，导致肿瘤细胞在新的位点增殖并形成新的病灶，从而完成肿瘤浸润和转移；此外，MMP-9能够降解肿瘤组织中血管基底膜，刺激血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）及其受体表达，导致肿瘤新生血管生成，这有助于肿瘤浸润和生长，随之导致侵袭能力增强[15]。MMP-9在子宫内膜癌中的临床意义已被证明，但迄今为止并不明确其是否与MELF浸润模式有关。本研究中，MELF患者组织中MMP-9率表达率明显偏高，进一步分析提示组织中MMP-9表达率升高能够增加MELF浸润风险（OR=4.197，95%CI：1.095～16.088），促进FIGO分期进展（OR=4.459，4.511），研究结果提示，MMP-9在子宫内膜样癌伴MELF浸润中具有一定意义，能够导致MELF浸润，增强肿瘤侵袭程度。

E-cadherin是钙黏素家族成员，主要表达在上

皮细胞中，是上皮细胞重要的跨膜黏附分子，是成熟细胞间形成黏附链接必须的物质，能够与联蛋白发挥相互作用，参与调节细胞分化、增殖及凋亡等信号传导[16]。目前认为上皮－间充质转化（Epithelial-to-mesenchymal transition，EMT）是肿瘤细胞脱离原发灶实现浸润和转移的关键，EMT 是上皮细胞失去黏附性并获得侵袭性和转移性等间充质干细胞特性的过程，而 E-cadherin 的异常表达是该过程的起始步骤[17]。E-cadherin 的表达率降低对于细胞生长周期的调控失常，导致 EMT 事件风险增加，细胞失控性增殖，瘤细胞突破基底膜向远处转移，从而导致恶性肿瘤病情进展[18]。目前已经有大量研究证明 E-cadherin 在子宫内膜癌中的临床意义，张宇靖等[19]研究中，随着子宫内膜癌 FIGO 分期的进展，组织中 E-cadherin 表达率逐渐减少，认为 E-cadherin低表达是子宫内膜癌 FIGO 分期进展和 3 年内病死的危险因子。Nesina 等[20]研究显示，E-cadherin的低表达在肿瘤低分化、深肌层浸润中更为常见，由此提出上调 E-cadherin 有助于延缓子宫内膜癌进展的观点。上述研究结果均在提示，E-cadherin在子宫内膜癌中具有重要的临床意义，但是否与 MELF 浸润有关，并未得此结论。

本研究数据显示，组织中 E-cadherin 低表达率是导致子宫内膜样癌伴 MELF 浸润的风险因子（OR＝0.213，95％*CI*：0.062～0.738），分别导致 FIGO Ⅲ期和Ⅳ A 期进展风险增加 5.925 和 4.721 倍，研究结果提示，组织中 E-cadherin 低表达率容易导致 MELF 浸润发生，从而增强肿瘤侵袭能力。这是由于 E-cadherin 能够对于上皮细胞结构具有维持作用，E-cadherin 与相关蛋白形成复合体避光锚定在细胞膜上，通过其黏附能力达到维持细胞形态和保持组织结构完整性的作用，从而维护内环境稳态和抵抗外界侵袭[21]。由此看来，E-cadherin 表达率降低对于上皮细胞结构的维持能力减弱，肿瘤细胞则突破子宫内膜浸润至深肌层，增加 MELF 浸润风险。

本研究中对子宫内膜样癌组织中 MMP-9、E-cadherin之间进行相关性分析，数据得出二者之间为负相关性（$r=-0.235$，$P<0.05$），研究结果提示 MMP-9、E-cadherin 之间可能存在互斥的作用。这由于 MMP-9 能够通过其作用机制对 E-cadherin 发挥降解作用，导致其活性减弱，从而引发 EMT 事件，促使肿瘤细胞浸润和增殖。从上述机制来看，子宫内膜样癌组织中 MMP-9 表达率上升能够对 E-cadherin发挥抑制作用，从而导致肿瘤细胞浸润、转移，增强肿瘤侵袭能力。

综上所述，子宫内膜样癌伴 MELF 浸润组织中 MMP-9、E-cadherin 表达率分别呈上升和降低的趋势，MMP-9 通过降解 E-cadherin 的途径增强肿瘤细胞浸润能力，从而形成 MELF 浸润模式，导致肿瘤侵袭和转移。检测组织中 MMP-9、E-cadherin 表达率能够辅助识别 MELF 浸润，对子宫内膜样癌 FIGO 分期作出精准判断，从而指导制定治疗方案，或可考虑对 MMP-9、E-cadherin 进行干预，预防 MELF 浸润发生，为改善治疗结局奠定良好基础。

[参考文献]

[1] Fadare O，Parkash V. Pathology of endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary[J]. Surg Pathol Clin，2019，12(2)：529－564.

[2] Dane C，Bakir S. The effect of myometrial invasion on prognostic factors and survival analysis in endometrial carcinoma[J]. Afr Health Sci，2019，19(4)：3235－3241.

[3] Alhilli M，Elson P，Rybicki L，et al. Undifferentiated endometrial carcinoma：a National Cancer Database analysis of prognostic factors and treatment outcomes[J]. Int J Gynecol Cancer，2019，29(7)：1126－1133.

[4] Murray SK，Young RH，Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma：a study of their frequency，associated diagnostic problems，and prognostic significance[J]. Intl J Gynecol Pathol，2003，22(4)：324－333.

[5] Kuwahara R，Kido A，Yajima R，et al. Microcystic，elongated and fragmented pattern invasion can adversely influence preoperative staging for low-grade endometrial carcinoma[J]. Magn Reson Med Sci，2020，20(1)：20－27.

[6] Küçükaydin Z，Bašaran M，Ünlü Y，et al. Expression of laminin-1 and matrix metalloproteinase-9 in benign and malignant endometrium[J]. Turk J Med Sci，2023，53(1)：149－159.

[7] 陈晶，张三元. Ⅰ型子宫内膜癌中 HIF-1 和 E-cad 的表达及其相关性[J].临床与病理杂志，2021，41(5)：991－997.

[8] 周琦，吴小华，刘继红，等.子宫内膜癌诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志，2018，34(8)：880－886.

[9] Joehlin-Price AS，Mchugh KE，Stephens JA，et al. The microcystic，elongated，and fragmented (MELF) pattern of invasion：a single institution report of 464 consecutive FIGO grade 1 endometrial endometrioid adenocarcinomas[J]. Am J Surg Pathol，2017，41(1)：49－55.

[10] Eriksson L，Nastic D，F Frühauf，et al. Clinical and ultrasound characteristics of the microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern in endometrial cancer according to the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) criteria[J]. Int J Gynecol Cancer，2019，29(1)：119－125.

[11] Naki MM，Oran G，Tetikkurt S，et al. Microcystic，elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion in relation to

histopathological and clinical prognostic factors in endometrioid endometrial adenocarcinoma[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc,2017,18(3):139－142.

[12] 胡晓波,李昕,周庚.基质金属蛋白酶-9 对骨肉瘤增殖、侵袭及迁移能力的影响及其临床意义[J].重庆医科大学学报,2021,46(3):279－283.

[13] 马慧颖,刘翔宇,李文静,等.卵巢癌患者血清 MMP-9 和 IL-8 水平及其临床价值[J].现代妇产科进展,2021,30(8):571－574.

[14] Zhang Y, Zheng W, Shen K, et al. 9-tetrahydrocannabinol inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis by targeting matrix metalloproteinase-9 in endometrial cancer [J]. Oncol Lett,2018,15(6):8527－8535.

[15] Barillari G. The Impact of Matrix metalloproteinase-9 on the sequential steps of the metastatic process[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(12):4526.

[16] Rubtsova SN,Zhitnyak IY,Gloushankova NA. Dual role of E-cadherin in cancer cells[J]. Tissue Barriers, 2022, 10(4): 2005420.

[17] Fedele M, Sgarra R, Battista S, et al. The epithelial-mesenchymal transition at the crossroads between metabolism and tumor progression[J]. Int J Mol Sci,2022,23(2):800.

[18] 阎红琳,袁修学,吴昊,等.CD68、上皮性钙黏蛋白、转化生长因子-β1 在乳腺癌中的表达及意义[J].中华内分泌外科杂志,2019,13(2):97－102.

[19] 张宇靖,腾红,周炫好.子宫内膜癌组织 E-cadherin,TMPRSS4 表达变化及其临床意义[J].山东医药,2020,60(10):66－69.

[20] Nesina IP, Iurchenko NP, Buchynska LG. Markers of the epithelial-mesenchymal transition in cells of endometrial carcinoma[J]. Exp Oncol,2018,40(3):218－222.

[21] Na TY,Schecterson L,Mendonsa AM,et al. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2020,117(11): 5931－5937.

（本文编辑：刘斯静）