

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.040

· 临床研究 ·

MYBL2 基因表达和拷贝数变异与子宫内膜癌患者预后的关系

乐露露, 傅芬

南昌大学第二附属医院妇产科, 江西 南昌 330006

摘要: **目的** 探讨成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型 (MYB proto-oncogene like 2, *MYBL2*) 基因在子宫内膜癌组织中的表达及拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 情况, 评价其与临床特征的关系和对临床预后的影响。 **方法** 从癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中获取临床病理特征和相应的基因组数据资料完整的子宫内膜癌患者 140 例, 从 cBio Cancer Genomics Portal (cBioPortal) 数据库下载 *MYBL2* 基因 CNV 和基因组数据资料完整的子宫内膜癌患者 137 例, 以各基因表达水平的中位数作为高低表达的截断值, 通过 χ^2 检验和 Cox 回归分析 *MYBL2* 基因高表达及 CNV 与子宫内膜癌临床特征的关系, Kaplan-Meier 曲线分析 *MYBL2* 基因表达和 CNV 与患者预后之间的关系。收集 2015 年 1 月至 2015 年 12 月南昌大学第二附属医院手术切除经病理组织学确诊的 60 例子宫内膜癌组织及其癌旁组织。免疫组织化学法检测其 *MYBL2* 表达。 **结果** TCGA 数据库分析发现, 子宫内膜癌 *MYBL2* 高表达和低表达患者在病理类型 ($P=0.034$) 和组织分级 ($P<0.01$) 方面比较, 差异均具有统计学意义。cBioPortal 数据库分析发现, 子宫内膜癌中 *MYBL2* 存在 CNV ($P<0.01$), 主要变异形式是拷贝数增加, 占 26.0%。*MYBL2* CNV 的患者 *MYBL2* mRNA 表达水平上调 ($P<0.01$), *MYBL2* CNV 患者总生存期与无瘤生存期较短 (均 $P<0.05$)。II 型子宫内膜癌中 *MYBL2* CNV 占比高于 I 型 ($P<0.01$)。 **结论** 子宫内膜癌组织中 *MYBL2* 呈高表达, 且与不良预后相关。*MYBL2* 基因 CNV 在子宫内膜癌中是一种不良预后因素, 其可能成为预测子宫内膜癌临床预后的有效生物标志物。

关键词: 子宫内膜癌; 成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型; 拷贝数变异; 预后

Relationship between *MYBL2* gene expression and copy number variation and prognosis of patients with endometrial cancer

Le Lulu, Fu Fen

Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract: Objective To investigate the expression and copy number variations (CNV) of MYB proto-oncogene like 2 (*MYBL2*) gene in endometrial cancer, and to evaluate its relationship with clinical characteristics and its influence on clinical prognosis. **Methods** Totally 140 patients with endometrial cancer with complete clinicopathological characteristics and corresponding genomic data were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and 137 endometrial cancer patients with complete CNV and genomic data of *MYBL2* were downloaded from the cBio Cancer Genomics Portal (cBioPortal) database. The median of each gene expression level was used as the cut-off value of high and low expression. χ^2 test and Cox regression were used to analyze the correlation between the high expression and CNV of *MYBL2* and the clinical characteristics of endometrial cancer. Kaplan-Meier curve was used to analyze the relationship between the gene expression and CNV of *MYBL2* and the prognosis of patients. From January 2015 to December 2015, 60 cases of endometrial cancer and its adjacent tissues confirmed by histopathology were collected from the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, and *MYBL2* expression was detected by immunohistochemistry. **Results** The TCGA database analysis showed that there were statistically significant differences in pathological type ($P=0.034$) and histological grade ($P<0.01$) between patients with high and low expression of *MYBL2* in endometrial cancer. cBioPortal database analysis showed that *MYBL2* CNV existed in endometrial cancer ($P<0.01$), and the main form of variation was amplification, accounting for 26.0%. The expression level of *MYBL2* mRNA was up-regulated in patients with *MYBL2* CNV

基金项目: 江西省教育厅资助项目 (GJJ180078)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.040>

($P<0.01$), and the overall survival and disease-free survival of patients with *MYBL2* CNV were shorter (both $P<0.05$). The proportion of *MYBL2* CNV in type II endometrial cancer was higher than that in type I endometrial cancer ($P<0.01$). **Conclusions** *MYBL2* is highly expressed in endometrial cancer and is associated with poor prognosis. *MYBL2* CNV is a poor prognostic factor in endometrial cancer, and may be an effective biomarker for predicting the clinical prognosis of endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer; MYB proto-oncogene like 2; copy number variation; prognosis

子宫内膜癌是女性常见恶性肿瘤之一,发病率逐年增高,且趋于年轻化^[1]。子宫内膜癌一般分为 2 种类型^[2]: I 型最常见,为雌激素依赖型,占 70% 以上,多数为子宫内膜样腺癌,恶性程度低^[3]; II 型为非雌激素依赖型,仅占子宫内膜癌的 10%,恶性程度高,并呈乳头状浆液性或透明细胞组织学类型,预后更差,复发和转移的风险很高,死亡率约 40%^[2-3]。目前子宫内膜癌的治疗主要是手术治疗,其次是以放疗、化疗和激素治疗等辅助手段进行的综合治疗。然而,局部高复发率、高转移率以及激素治疗耐药仍是临床治疗面临的窘境。因此,探寻子宫内膜癌的发生、发展及耐药机制,寻找有效的治疗靶点显得十分迫切。当今临床面临的最大的挑战之一是开发可临床应用且功能强大的生物标志物,以预测预后并选择更可能受益患者的治疗手段^[4-5]。为了改善子宫内膜癌的治疗预后,需要发展可独立预测的更强大的生物标志物^[6]。子宫内膜癌的演变是一个多基因参与和多步骤发展的过程,主要与原癌基因的激活与抑癌基因的丢失或突变相关。前期本课题组通过生物信息学分析,成功筛选出子宫内膜癌预后有关的差异表达基因为成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型 (MYB proto-oncogene like 2, *MYBL2*), 发现 *MYBL2* 在子宫内膜癌患者中表达上调。癌症中 *MYBL2* 失调的可能机制是 chr20q13 扩增引起 *MYBL2* 表达改变,该染色体区域扩增已在乳腺癌和卵巢癌中有报道^[7-8],其结果可导致 *MYBL2* 的增高。因此,笔者猜测扩增可能是影响 *MYBL2* 表达的重要因素。目前 *MYBL2* 在子宫内膜癌中的表达及拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 情况尚未见报道。因此,本文运用生物信息基因组学,对癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 的子宫内膜癌数据中 *MYBL2* 表达的数据结果进行综合分析,以确定 *MYBL2* 基因的遗传改变 (例如扩增) 是否会影响子宫内膜癌患者的生存结果,进而为子宫内膜癌的诊治及预后提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

我们从 TCGA 数据集 (<https://xenabrowser.net/datapages/>) 中获取截至 2019 年 11 月的子宫内膜癌患者的 *MYBL2* 基因表型、RNASeq 和临床特征相关信息,共获得临床病理特征和相应的基因组数据资料完整的子宫内膜癌患者 140 例。从 cBio Cancer Genomics Portal (www.cbioportal.org) 截至 2019 年 11 月下载关于 *MYBL2* 基因在子宫内膜癌中基因拷贝数和表型的所有数据,共获得 *MYBL2* 中 CNV 和基因组数据资料完整的子宫内膜癌患者 137 例。

1.2 *MYBL2* 基因表达与子宫内膜癌临床特征的相关性

MYBL2 表达水平的中位数作为区别高低表达的截断值,即高于中位数表达量的记为高表达,低于中位数表达量的记为低表达。利用 SPSS 22.0 软件将获得的 TCGA 数据进行分类、量化以及分析。采用中位数作为 Cox 回归分析模型中的截断值。Cox 回归分析的因素包括确诊年龄、月经情况、病理类型、FIGO 分期和病理分级。

1.3 *MYBL2* 基因 CNV 与子宫内膜癌临床特征的相关性

从 cBio Cancer Genomics Portal 下载关于 *MYBL2* 基因在子宫内膜癌中 CNV 的所有数据。采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分类、量化以及分析。以 *MYBL2* 表达量均值作为 CNV 变异各组表达量,采用 *t* 检验作数据分析。

1.4 生存分析

通过 Kaplan-Meier 曲线分析,利用 R3.4.1 中的 survival 包对全基因组进行生存分析。

1.5 样本来源

收集 2015 年 1 月至 2015 年 12 月在南昌大学第二附属医院手术切除的经病理组织学诊断为子宫内膜癌的组织标本 60 例,病历资料和随访资料

完整,同时获得 60 例癌旁组织(距癌组织 >3 mm,且经病理学证实为分化良好的子宫内膜上皮)。标本均经 4% 甲醛固定和石蜡包埋。所有患者术前均未接受过放疗、化疗、激素治疗和免疫抑制治疗。患者年龄 32~65 岁, (48.5 ± 8.2) 岁;其中 I 型 48 例, II 型 12 例;分化程度 I 级 23 例, II 级 27 例, III 级 10 例;有淋巴结转移 16 例,无淋巴结转移 44 例;组织分级为 G1~G2 级 42 例, G3~G4 级 18 例。本研究获得南昌大学第二附属医院伦理委员会批准,批准文号为审查 [2018] 第 (014) 号。本研究中所有患者均书面知情同意使用其组织样本。

1.6 随访

所有患者均通过电话或复查随访,随访时间截止至 2019 年 7 月 1 日,随访时间 1~54 个月, (39.2 ± 1.6) 个月。复查内容为盆腔检查、阴道脱落细胞学检查、胸片(6 个月~1 年 1 次)和血清 CA125 检查,并根据不同情况行 CT 和 MRI 等检查。随访记录患者肿瘤进展、复发、转移、无瘤生存和总生存情况等。

1.7 免疫组织化学法结果判读

MYBL2 兔单克隆抗体(1:200)购自英国 Abcam。免疫组织化学 SP 法试剂盒及 DAB 染液试剂盒购自北京中杉金桥公司。将载玻片用邻苯二甲酸二丁酯二甲苯(dibutyl phthalate xylene, DPX)固定,在光学显微镜下观察。由 2 位独立的病理学医师对切片进行评估和阅片。在细胞核和细胞质中观察到 MYBL2 阳性染色为棕褐色。每次评估随机选择 5 个视野,并以 400 倍放大率进行观察(每个视野至少有 200 个细胞)。对阳性细胞所占百分比进行评分:1 分为 0%~25%, 2 分为 26%~50%, 3 分为 51%~75%, 4 分为 76%~100%。对染色强度进行评分:0 分为阴性着色, 1 分为淡黄色, 2 分为浅褐色, 3 分为深褐色。阳性细胞所占百分比和荧光强度评分的乘积为 MYBL2 染色评分。染色评分 0~7 分为低表达, 8~12 分为高表达。

1.8 统计学分析

对于从 TCGA 数据库中下载的子宫内膜癌数据集,本研究采用 R 软件中的 limma 包线性模型经验贝叶斯统计方法实施非特异性过滤,表达差异基因阈值设置为 $|\log_2 FC|=1$ 和 $P=0.01$ 进行筛选。利用 SPSS 22.0 软件将获得的 TCGA 和 cBio Cancer Genomics Portal 数据进行分类和量化,组间比较采用 t 检验。计数资料以频数(百分比)表示。两组间比较采用 χ^2 检验,多组间比较采用方差分析。

采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存率的比较采用 Log-rank 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MYBL2 过表达与子宫内膜癌临床特征的相关性

根据 TCGA 数据分析显示,140 例子宫内膜癌患者年龄 24~67 岁, (54.6 ± 3.7) 岁。其中,MYBL2 高表达和低表达患者在病理类型($P=0.034$)和组织分级($P<0.01$)方面比较,差异均具有统计学意义,在患病年龄($P=1.000$)、月经情况($P=0.829$)和 FIGO 分期($P=0.283$)方面比较,差异均无统计学意义(表 1)。MYBL2 高表达的子宫内膜癌患者总生存期($P=0.0197$)和无瘤生存期($P=0.0136$)均缩短(图 1)。

2.2 MYBL2 在子宫内膜癌和癌旁组织中的表达情况

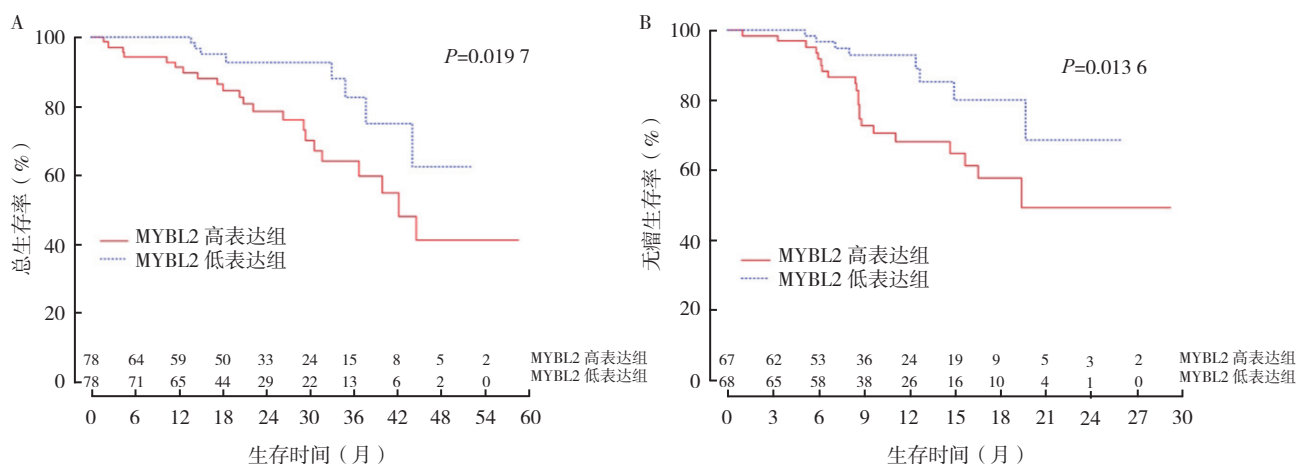
采用免疫组织化学法检测 MYBL2 蛋白在 60 例子宫内膜癌组织及对应癌旁组织中的表达情况(图 2)。60 例子宫内膜癌组织中有 43 例高表

表 1 TCGA 数据库中子宫内膜癌患者 MYBL2 表达程度与临床病理特征的关系(例,%)

Table 1 Relationship between MYBL2 expression and clinicopathological characteristics of patients with endometrial cancer in TCGA database (case, %)

临床特征	总例数	MYBL2 低表达 (n=68)	MYBL2 高表达 (n=72)	P 值
年龄				1.000
<60 岁	35	17 (25.0)	18 (25.0)	
≥60 岁	105	51 (75.0)	54 (75.0)	
绝经状态				0.829
绝经前	11	5 (7.4)	6 (8.3)	
绝经后	129	63 (92.6)	66 (91.7)	
病理类型				0.034
I 型	72	46 (67.6)	26 (36.1)	
II 型	68	22 (32.4)	46 (63.9)	
临床分期				0.283
I 期	80	42 (61.8)	38 (52.8)	
II~IV 期	60	26 (38.2)	34 (47.2)	
组织分级				<0.01
G1~G2 级	28	23 (33.8)	5 (6.9)	
G3~G4 级	112	45 (66.2)	67 (93.1)	

注 MYBL2: 成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型(MYB proto-oncogene like 2)



注 A: MYBL2 表达对子宫内膜癌患者总生存曲线的影响; B: MYBL2 表达对子宫内膜癌患者无瘤生存曲线的影响; MYBL2: 成髓细胞瘤转录因子 2 亚型 (MYB proto-oncogene like 2)

图 1 TCGA 数据中 MYBL2 表达对子宫内膜癌患者总生存和无瘤生存曲线的影响

Fig.1 Effect of MYBL2 expression on the overall and disease-free survival of patients with endometrial cancer in TCGA database

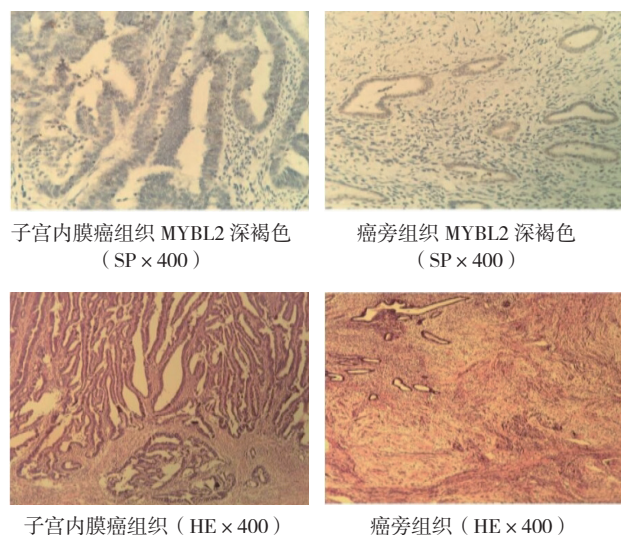


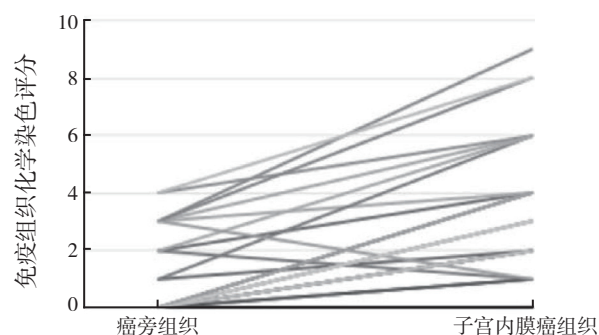
图 2 60 例子宫内膜癌组织及其癌旁组织中 MYBL2 蛋白表达免疫组织化学和 HE 染色结果

Fig.2 Immunohistochemical and HE staining results of MYBL2 protein expression in 60 endometrial cancer tissues and the adjacent tissues

达 (71.7%), 癌旁组织中 22 例 (36.7%) 高表达。MYBL2 蛋白在子宫内膜癌组织中表达水平高于对应癌旁组织, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 3)。

2.3 MYBL2 基因 CNV 与子宫内膜癌临床特征的关系

cBioPortal 数据库中共获得 137 例子宫内膜癌患者, 年龄 22~65 岁, (55.5 ± 4.2) 岁。综合分析显示, 子宫内膜癌中 MYBL2 基因存在 CNV, 主要变异形式为拷贝数增加, 占 26.0% ($P < 0.01$, 图



注 染色评分 0~7 分为低表达, 8~12 分为高表达

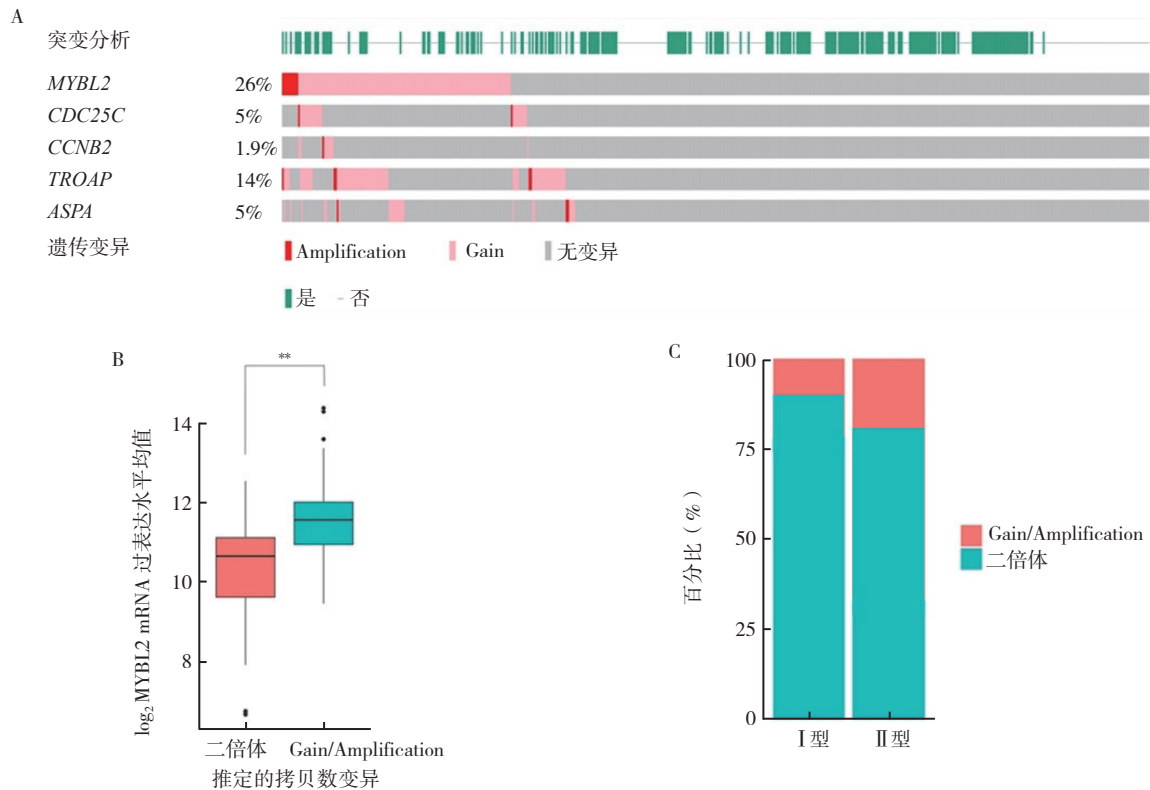
图 3 60 例子宫内膜癌及其癌旁组织免疫组织化学染色评分比较

Fig. 3 Comparison of immunohistochemical staining scores of 60 endometrial cancer tissues and the adjacent tissues

4A)。CNV (拷贝数增加) 的患者 MYBL2 mRNA 水平上调 ($P < 0.01$, 图 4B), 且总生存期 (overall survival, OS) 与无瘤生存期 (disease-free survival, DFS) 均缩短 (均 $P < 0.01$, 图 5)。病理分型方面, II 型子宫内膜癌中 MYBL2 CNV 占比高于 I 型子宫内膜癌 (24.8% vs 14.6%, $P < 0.01$, 图 4C)。子宫内膜癌中 MYBL2 的拷贝数增加情况在病理类型和组织分级方面比较, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 在年龄、绝经状态和 FIGO 临床分期方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 2)。

3 讨论

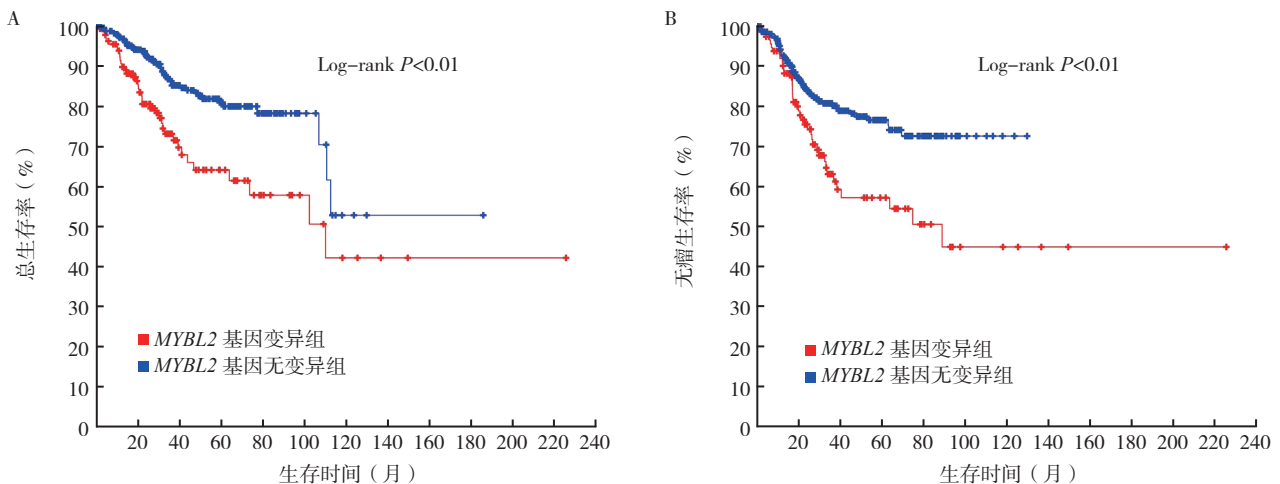
原癌基因 MYBL2, 又称 B-MYB, 是转录因子 MYB 家族中的一员, 参与多种细胞的增殖、分化



注 A : GISTIC2.0 软件分析子宫内膜癌患者中基因拷贝数变异情况 ; B : 拷贝数变异上调 MYBL2 mRNA 的表达水平 ; C : MYBL2 在 I 型和 II 型子宫内膜癌中拷贝数变异的比较 ; MYBL2 : 成髓细胞瘤转录因子 2 亚型 (MYB proto-oncogene like 2) ; CDC25C : 细胞分裂周期蛋白 25C 抗体 (cell division cycle 25C antibody) ; CCNB2 : 细胞周期素 B2 重组蛋白 (recombinant cyclin B2) ; TROAP : 肌钙蛋白相关蛋白 (troponin associated protein) ; ASPA : 天冬氨酸酰基转移酶 (aspartoacylase) ; ** $P < 0.01$

图 4 cBioPortal 数据库中子宫内膜癌 MYBL2 基因过表达与拷贝数变异的关系

Fig. 4 Relationship between the overexpression and copy number variation of MYBL2 gene in patients with endometrial cancer in cBioPortal database



注 A : MYBL2 基因拷贝数增加对子宫内膜癌患者 Kaplan-Meier 总生存曲线的影响 ; B : MYBL2 基因拷贝数增加对子宫内膜癌患者 Kaplan-Meier 无瘤生存曲线的影响

图 5 cBioPortal 数据库中 MYBL2 基因拷贝数增加的子宫内膜癌患者总生存曲线与无瘤生存曲线

Fig. 5 Relationship between the overall and disease-free survival of patients with endometrial cancer with increased MYBL2 gene copy number in cBioPortal database

表 2 cBioPortal 数据库中子宫内膜癌患者的 MYBL2 基因拷贝数变异与临床病理特征的关系 (例, %)

Table 2 Relationship between MYBL2 gene copy number variation and the clinicopathological characteristics of patients with endometrial cancer in cBioPortal database (case, %)

临床病理特征	二倍体 (n=83)	拷贝数增加 (n=54)	P 值
年龄			0.200
<60 岁	27 (32.5)	8 (14.8)	
≥60 岁	56 (67.6)	46 (85.2)	
绝经状态			0.125
绝经前	10 (12.0)	2 (3.7)	
绝经后	73 (88.0)	52 (96.3)	
病理类型			<0.01
I 型	62 (74.7)	20 (37.0)	
II 型	21 (25.3)	34 (63.0)	
临床分期			0.267
I 期	51 (61.4)	28 (51.9)	
II~IV 期	32 (38.6)	26 (48.1)	
组织分级			0.002
G1~G2 级	24 (28.9)	4 (7.4)	
G3~G4 级	59 (71.1)	50 (92.6)	

与凋亡。现已证实, MYB 基因家族的表达产物可调控细胞周期的进程中众多与细胞周期相关的基因的表达水平。在哺乳动物中, A-MYB 和 C-MYB 表达具有各自的组织特异性, 分别表达于原始淋巴细胞及生殖系统。B-MYB 即 MYBL2 是 MYB 转录因子家族的高度保守成员之一, 广泛表达于所有的增殖细胞, 且其细胞增殖能力与表达水平呈正相关。MYBL2 高表达与肿瘤不良预后正相关。通常在快速分裂的细胞中表达, 特别是在成年造血和胚胎干细胞中表达^[9]。最近研究表明, MYBL2 通常在乳腺癌、非小细胞肺癌、急性白血病、结直肠癌、胰腺导管腺癌和神经母细胞瘤等恶性肿瘤中过表达^[10-18], 并且 MYBL2 可能具有作为预测预后生物标志物和治疗靶标的潜力^[19-20]。已有研究证实, MYBL2 在乳腺癌、肝癌及胆囊癌等癌症中高表达^[10-12], 并可能是肿瘤恶化预后的独立危险因素^[19]。但是, 在多种人类癌症中引起 MYBL2 表达增加的分子机制仍未完全阐明。

目前多种原癌基因和 (或) 抑癌基因的发现能部分阐明肿瘤的发生机制, 包括染色体改变、DNA 的 CNV (扩增和缺失) 以及表观遗传等改变^[20-21]。CNV 是人类基因组内的某个 DNA 片段从 1 kb 到几个 Mb 拷贝数的不同, CNV 指与参照基因组比较, 存在大小不等片段的缺失、插入、复制和复杂多位

点变异, 是 DNA 结构变异的一种形式。CNV 是癌症的标志, 可能导致多种恶性肿瘤中癌基因的激活和 (或) 抑癌基因的失活, 对于理解疾病的机制和确定临床生物标志物 (例如复发风险和对治疗的反应) 非常重要^[22], 并且与多种肿瘤的发生和发展密切相关, 可作为筛选和预测预后标志物的有效方法^[23-25]。研究发现, 在早期子宫内膜癌患者中, 易发生高风险的种系突变的基因如促黑素 2 (MutS homolog 2, MSH2)、MSH6 和 postmeiotic segregation increased 2 (PMS2), 可出现基因错配修复, 还可能出现一些罕见的种系 CNV, 这些会干扰基因型、CpG 岛和 sno/miRNAs, 从而可能导致调节基因异常和肿瘤的发生^[25]。研究发现, 谷胱甘肽巯基转移酶 T1 (glutathione sulfhydryl transferase T1, GSTT1) 基因拷贝数扩增会增加患子宫内膜癌的风险, 而谷胱甘肽巯基转移酶 M1 (glutathione sulfhydryl transferase M1, GSTM1) 基因拷贝数则不会影响子宫内膜癌患病的风险。这是因为 GSTT1 在底物特异性方面与 GSTM1 有所不同, GSTT1 生成的中间体可能对子宫内膜细胞具有基因毒性, 且至少需要存在 2 个 GSTT1 基因才会增加子宫内膜癌的患病风险^[26]。这些先前的研究支持了基因组改变的理论可用作诊断和 (或) 预后因素以及癌症的治疗目标。然而, 这种遗传改变 (如拷贝数扩增) 是否影响子宫内膜癌预后尚未得到充分探讨。综上所述, MYBL2 对子宫内膜癌确有影响, 而其中机制探讨, 将需进一步实验验证。

MYBL2 影响特定癌症的进展和不良预后, TCGA 中多种肿瘤的数据也支持 MYBL2 的过表达将导致患者预后变差。但 MYBL2 表达程度与癌症的临床病理特征的关系及潜在的分子机制依然不清楚。为进一步探讨 MYBL2 与子宫内膜癌之间的关系, 本研究利用 TCGA 数据分析 MYBL2 高表达对临床指标的影响发现, MYBL2 高表达与子宫内膜癌的病理类型和组织分级相关。通过 cBio 中的数据发现, MYBL2 高表达与其 CNV 密切相关, 子宫内膜癌患者中 MYBL2 基因存在 CNV 且 MYBL2 mRNA 水平上调。MYBL2 基因的 CNV 导致子宫内膜癌患者预后恶化, II 型子宫内膜癌 CNV 占比更高。这些结果提示, 基因的 CNV 可能是引起子宫内膜癌中 MYBL2 表达升高的机制之一, 而 MYBL2 在子宫内膜癌的发生和发展中发挥作用。生存分析显示, MYBL2 高表达与子宫内膜癌患者的不良预后有关。

本研究通过免疫组织化学法验证, 子宫内膜癌组织中 MYBL2 蛋白的表达高于其癌旁正常组织, 与不良临床病理特征相关, 提示其可能在肿瘤发生、发展和转移过程中起重要作用, 未来可能作为子宫内膜癌的预测生物标志物。

参考文献 :

- [1] Felix AS, Yang HP, Bell DW, et al. Epidemiology of endometrial carcinoma: etiologic importance of hormonal and metabolic influences[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 943: 3–46.
- [2] Sorosky JL. Endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(2 Pt1): 383–397.
- [3] Practice bulletin No. 149: endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(4): 1006–1026.
- [4] Choi M, Park SM, Cho KH. Evaluating a therapeutic window for precision medicine by integrating genomic profiles and p53 network dynamics[J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 924.
- [5] Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 339–367.
- [6] Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): e353–361.
- [7] Park B, Im J, Han K. Comparative analysis of gene correlation networks of breast cancer patients based on mutations in TP53[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 979.
- [8] Krushkal J, Vural S, Jensen TL, et al. Increased copy number of imprinted genes in the chromosomal region 20q11–Q13.32 is associated with resistance to antitumor agents in cancer cell lines[J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 161.
- [9] Guo HX, Li N, Sun YP, et al. MYBL2 gene polymorphism is associated with acute lymphoblastic leukemia susceptibility in children[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 734588.
- [10] Inoue K, Fry EA. Novel molecular markers for breast cancer[J]. *Biomark Cancer*, 2016, 8: 25–42.
- [11] Guan Z, Cheng W, Huang D, et al. High MYBL2 expression and transcription regulatory activity is associated with poor overall survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Res Transl Med*, 2018, 66(1): 27–32.
- [12] Liang HB, Cao Y, Ma Q, et al. MYBL2 is a potential prognostic marker that promotes cell proliferation in gallbladder cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5): 2117–2131.
- [13] Yu R, Li C, Lin X, et al. Clinicopathologic features and prognostic implications of MYBL2 protein expression in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(8): 964–968.
- [14] Jin YL, Zhu HF, Cai W, et al. B-myb is up-regulated and promotes cell growth and motility in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 860.
- [15] Zhang X, Lv QL, Huang YT, et al. Akt/FoxM1 signaling pathway-mediated upregulation of MYBL2 promotes progression of human glioma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 105.
- [16] Li XJ, Jiao M, Hu J, et al. MiR-30a inhibits androgen-independent growth of prostate cancer via targeting MYBL2, FOXD1, and SOX4[J]. *Prostate*, 2020, 80(9): 674–686.
- [17] Xiong YC, Wang J, Cheng Y, et al. Overexpression of MYBL2 promotes proliferation and migration of non-small-cell lung cancer via upregulating NCAPH[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 468(1): 185–193.
- [18] Lee YR, Wu ZX, Yang S, et al. Characterizing and targeting genes regulated by transcription factor MYBL2 in lung adenocarcinoma cells[J]. *Cancers*, 2022, 14(20): 4979.
- [19] Ren F, Wang LS, Shen XH, et al. MYBL2 is an independent prognostic marker that has tumor-promoting functions in colorectal cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(4): 1542–1552.
- [20] Wang CN, Kao HK, Chen TW, et al. Characterization of copy number variations in oral cavity squamous cell carcinoma reveals a novel role for MLLT3 in cell invasiveness[J]. *Oncologist*, 2019, 24(12): e1388–1400.
- [21] 余幼林, 余军林, 沈雄山, 等. 生物信息学分析甲状腺癌免疫基因构建预后评估模型及对免疫细胞浸润的影响[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(1): 50–59.
- [22] Abolhassani H, Wang YT, Hammarström L, et al. Hallmarks of cancers: primary antibody deficiency versus other inborn errors of immunity[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 720025.
- [23] 向瑶, 周伟弘, 王桃丽, 等. 结肠腺癌免疫预后基因的开发与验证[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(2): 163–170.
- [24] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrative genomic characterization of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1327–1341.
- [25] Moir-Meyer GL, Pearson JF, Lose F, et al. Rare germline copy number deletions of likely functional importance are implicated in endometrial cancer predisposition[J]. *Hum Genet*, 2015, 134(3): 269–278.
- [26] Karageorgi S, Prescott J, Wong JY, et al. GSTM1 and GSTT1 copy number variation in population-based studies of endometrial cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(7): 1447–1452.

(收稿日期: 2022-01-12)