

PTEN 和 S6K1 在 I 型子宫内膜癌中的表达及意义

闫郝¹, 陆晓媛², 经莉²

1. 徐州医科大学研究生院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院妇产科, 江苏 徐州 221002

摘要: **目的** 探讨子宫内膜癌组织中 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物 (PTEN) 和核糖体蛋白 S6 激酶-1 (S6K1) 的表达情况及其临床意义。**方法** 选择 2013 年 1 月至 2015 年 6 月徐州医科大学附属医院及徐州市中心医院妇科行手术治疗的患者在病理科存档的组织蜡块, 标本中子宫内膜癌组织 65 例, 子宫内膜不典型增生组织 30 例, 良性增生的子宫内膜组织 30 例, 用免疫组化法分别检测 PTEN、S6K1 在不同内膜组织中的表达情况, 分析两者的表达与子宫内膜癌患者各临床病理特征的相关性; 对所有子宫内膜癌患者进行术后随访, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, Cox 比例风险回归模型分析子宫内膜癌患者预后的影响因素。**结果** (1) PTEN 在子宫内膜癌组织中的阳性表达率低于正常子宫内膜组织及不典型增生子宫内膜组织 ($P < 0.05$); S6K1 在子宫内膜癌组织中的阳性表达率较不典型增生子宫内膜组织、正常子宫内膜组织均增高 ($P < 0.05$)。(2) 不同年龄及 FIGO 分期、是否淋巴结转移子宫内膜癌组织中的 PTEN 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。浸润深度为 $\geq 1/2$ 肌层的 PTEN 阳性表达率 (27.3%) 显著低于无或 $< 1/2$ 组 (59.4%), 低-中分化的 PTEN 阳性表达率 (23.3%) 显著低于高分化组 (60.0%)。不同年龄、不同肌层浸润深度子宫内膜癌组织 S6K1 阳性表达率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。II ~ IV 期、低-中分化及有淋巴结转移的 S6K1 阳性表达率 (分别为 72.4%、76.7%、81.3%) 显著高于 I 期、高分化及无淋巴结转移者 (47.2%、42.9%、51.0%)。(3) Kaplan-Meier 生存分析显示, PTEN 阴性表达患者的平均生存时间短于阳性表达患者 ($P < 0.05$); S6K1 阳性表达患者的平均生存时间短于阴性表达患者 ($P < 0.05$)。(4) Cox 回归分析显示 FIGO 分期、病理分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移及 PTEN、S6K1 的表达是子宫内膜癌患者预后影响因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 其中 FIGO 分期、淋巴结转移及 PTEN、S6K1 的表达是影响子宫内膜癌预后的独立影响因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 在子宫内膜癌组织中, PTEN 的阴性表达和 S6K1 的阳性表达与子宫内膜癌的发生、发展及预后相关。

关键词: 子宫内膜癌; 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物; 核糖体蛋白 S6 激酶-1; 抑癌基因; mTOR 信号通路; 预后

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)06-0741-05

Expression and significance of PTEN and S6K1 in type I endometrial carcinoma

YAN Hao*, LU Xiao-yuan, JING Li

* Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

Corresponding author: LU Xiao-yuan, E-mail: 18052268119@189.cn

Abstract: Objective To explore the expression levels of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) and ribosomal protein S6 kinase-1 (S6K1) in endometrial carcinoma tissue and their clinical significance.

Methods Sixty-five pieces of pathological filed wax block were collected in the patients received gynecological surgery from January 2013 to June 2015, including 30 cases of endometrial atypical hyperplasia and 30 cases of benign endometrial hyperplasia. Immunohistochemistry was used to detect the expression of PTEN and S6K1 in different endometrial tissues, and the associations of PTEN and S6K1 with the clinicopathological characteristics of patients with endometrial cancer were analyzed. All patients were followed up after surgery. Kaplan-Meier estimator was used for survival analysis, and Cox proportional hazard model was used to analyze the influence factors of the prognosis of patients. **Results** Compared with normal endometrial tissue and atypical endometrial hyperplasia tissue, the positive expression rate of PTEN was lower, and the expression rate of S6K1 was higher in endometrial carcinoma tissue (all $P < 0.05$). There was no significant difference

in PTEN expression among the patients with different age, different international federation of obstetrics and gynecology (FIGO) stage and whether lymph node metastasis or not ($P > 0.05$). The positive expression rate of PTEN in the patients with infiltration depth $\geq 1/2$ of myometrium was significantly lower than that in the patients with no infiltration or $< 1/2$ of myometrium (27.3% vs 59.4%, $P > 0.05$), and it was also significantly lower in low-medium differentiation group than that in high differentiation group (23.3% vs 60.0%, $P > 0.05$). There was no significant difference in S6K1 expression among the patients with different age and different infiltration depth of myometrium ($P > 0.05$). The positive expression rates of S6K1 in patients with stage II - IV (72.4%), poorly-moderately differentiation (76.7%) and lymph node metastasis (81.3%) were significantly higher than those in patients with stage I (47.2%), well differentiation (42.9%) and no lymph node metastasis (51.0%) ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the average survival time of patients with negative expression of PTEN and positive expression of S6K1 was significantly shorter than that of patients with positive expression of PTEN and negative expression of S6K1 ($P < 0.05$). Cox proportional hazard model analysis showed that FIGO staging, pathological differentiation, myometrial invasion, lymph node metastasis and the expression levels of PTEN and S6K1 were the influencing factor of prognosis of patients with endometrial carcinoma (all $P < 0.05$), and FIGO staging, lymph node metastasis and the expression levels of PTEN and S6K1 were the independent influencing factors of prognosis of the patients with endometrial carcinoma. **Conclusion** Both negative expression of PTEN and positive expression of S6K1 are related to the occurrence, development and prognosis of endometrial carcinoma.

Keywords: Endometrial carcinoma; Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10; Ribosomal protein S6 kinase-1; Tumor suppressor gene; mTOR signaling pathway; Prognosis

Fund program: Xuzhou Science and Technology Bureau Project (KC18057)

子宫内膜癌是女性三大生殖系统恶性肿瘤之一,在全球发病率呈逐年上升趋势。虽然从1992年到2002年50~74岁的妇女子宫内膜癌的发病率保持不变,但从2006年到2012年,其发病率每年约增长2.5%^[1],严重危害广大女性的身体健康。通常依据子宫内膜癌组织对雌激素的依赖性,将其分为雌激素依赖型(I型)和非雌激素依赖型(II型)。其中以I型为主,约占子宫内膜癌的70%~80%^[2],病理类型为子宫内膜样腺癌。目前子宫内膜癌的确切病因尚不明确,但可以肯定的是,其发生发展是一个多步骤的复杂过程,其中涉及抑癌基因失活、癌基因激活及细胞信号传导异常等的共同作用。10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)是肿瘤抑制基因,其磷酸酶和催化活性的丧失与多种癌症的发生相关。同时,相较于Kras和p53等在内的其他基因,PTEN在子宫内膜癌中突变率更高^[3]。PTEN的突变将导致其下游磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路的激活。研究发现许多类型的恶性肿瘤都与mTOR信号通路的异常激活密切相关,但核糖体蛋白S6激酶-1(ribosomal protein S6 kinase-1, S6K1)作为mTOR的重要底物,其在子宫内膜癌中的表达以及其与子宫内膜癌发生、发展之间的关系研究甚少。因此,本研究探讨子宫内膜癌组织中PTEN和S6K1的表达情况及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 标本均来自2013年1月至2015年6月徐州医科大学附属医院及徐州市中心医院妇科行手术治疗的患者在病理科存档的组织蜡块。本研究通过医院伦理委员会批准,均取得患者知情同意。标本中子宫内膜腺癌组织65例(内膜癌组),患者年龄38~69岁,其中 < 55 岁26例, ≥ 55 岁39例,平均年龄55.84岁。其中手术-病理分期(FIGO, 2019): I期36例, II~IV期29例;肌层浸润深度:无或 $< 1/2$ 肌层34例, $\geq 1/2$ 肌层31例;淋巴结转移:无49例,有16例;子宫内膜腺癌病理分化:高分化35例,低-中分化30例。纳入标准:病理诊断为I型子宫内膜癌,患者临床、病理资料完整;进行术后随访,主要包括门诊、电话随访。患者接受手术的日期为随访起点,2020年8月31日为随访截止日期。排除标准:合并其他系统恶性肿瘤;来自生殖系统其他器官肿瘤的转移癌(包括原发性双癌);首次治疗为化疗、放疗或内分泌治疗。选取同期存档的因异常子宫出血行手术治疗且经病理证实为不典型增生的子宫内膜组织蜡块标本30例(不典型增生组),患者年龄35~70岁、平均50.13岁。选取同期存档的因子宫肌瘤行手术治疗后经病理证实为正常子宫内膜组织的蜡块标本30例(正常组),患者年龄33~55岁、平均46.85岁。

1.2 主要试剂 PTEN抗体及S6K1抗体购自美国

Abcam 生物技术公司,超敏兔二步法检测试剂盒(PV-9001)及DAB试剂盒购自北京中衫金桥公司。

1.3 免疫组化方法 按照试验分组,所有标本经4%中性甲醛固定,石蜡包埋,4 μm 连续切片。烤片后浸入二甲苯、梯度乙醇脱蜡至水。3% H_2O_2 室温孵育 10 min,柠檬酸盐高温抗原修复。滴加 PTEN 及 S6K1 一抗,4 $^\circ\text{C}$ 孵育过夜,加入超敏兔二步法检测试剂盒,37 $^\circ\text{C}$ 孵育 30 min,DAB 溶液显色。复染、常规脱水、透明,中性树胶封片,显微镜下观察染色结果。由 2 名经验丰富的病理科医师参与阅片。

1.4 结果判定 采用半定量法,随机选取 10 个高倍视野,每个高倍视野观察 100 个细胞,按每个高倍视野阳性细胞数的百分比计数:阳性细胞 $<5\%$ 为 0 分,5% ~ 25% 为 1 分,26% ~ 50% 为 2 分,51% ~ 75% 为 3 分, $>75\%$ 为 4 分。细胞核按着色强弱计分:无着色 0 分,淡黄色 1 分,黄色 2 分,棕黄色 3 分。两种计分方法的乘积作为总评分:0 分计为阴性,1 ~ 4 分计为弱阳性(+),5 ~ 8 分计为中等强度阳性(++),9 分以上计为强阳性(+++)。+ ~ +++ 均计为阳性。总阳性率 = (弱阳性 + 中等强度阳性 + 强阳性)例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 评价指标 (1)比较子宫内膜癌组织、正常内膜组织及不典型增生内膜组织中的 PTEN 和 S6K1 阳性表达情况;(2)收集以上患者的一般资料,如年龄、肿瘤的肌层浸润深度、FIGO 分期、病理分化程度、有无淋巴结转移,分析 PTEN 和 S6K1 表达与子宫内膜癌临床病理参数的关系;(3)采用电话或门诊的方式进行随访预后情况,采用单因素分析和多因素分析影响子宫内膜癌预后的因素。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件。PTEN、S6K1 在不同子宫内膜组织中的表达及其与临床病理参数间的关系采用 χ^2 检验;用 Kaplan-Meier 法进行生存分析;应用 Log-rank 检验生存率组间差异性;应用 Cox 比例风险回归模型分析进行单因素、多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同子宫内膜组织中 PTEN 表达情况 PTEN 主要在细胞核中表达,在细胞浆中也有少量表达,呈棕黄色颗粒。在正常组、不典型增生组、内膜癌组,PTEN 阳性表达率分别为 93.3% (28/30)、63.3% (19/30)、43.1% (28/65)。内膜癌组 PTEN 阳性表

达率低于正常组和不典型增生组,三者差异有统计学意义($\chi^2 = 21.784, P < 0.01$)。

2.2 不同子宫内膜组织中 S6K1 表达情况 S6K1 主要在细胞浆和细胞核表达,呈棕黄色颗粒。在正常组、不典型增生组、内膜癌组,S6K1 阳性表达率分别为 13.3% (4/30)、40.0% (12/30)、58.5% (38/65)。内膜癌组 S6K1 阳性表达率较正常组和非典型增生组高,三者差异有统计学意义($\chi^2 = 17.201, P < 0.01$)。

2.3 子宫内膜癌组织中 PTEN、S6K1 的阳性表达与临床病理参数的关系 不同年龄及 FIGO 分期、是否淋巴结转移子宫内膜癌组织中的 PTEN 表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。浸润深度为 $\geq 1/2$ 肌层的 PTEN 阳性表达率(27.3%)显著低于无或 $< 1/2$ 组(59.4%),低-中分化的 PTEN 阳性表达率(23.3%)显著低于高分化组(60.0%)。见表 1。不同年龄、不同肌层浸润深度子宫内膜癌组织中 S6K1 阳性表达率差异无统计学意义($P > 0.05$)。II ~ IV 期、低-中分化及有淋巴结转移的 S6K1 阳性表达率(分别为 72.4%、76.7%、81.2%)显著高于 I 期、高分化及无淋巴结转移者(47.2%、42.9%、51.0%)。见表 1。

2.4 PTEN 的表达与子宫内膜腺癌患者预后的关系

对 65 例子宫内膜腺癌患者术后进行长期随访,随访时间 3 ~ 69 个月,失访 13 例(随访率 80%),死亡 11 例。用 Kaplan-Meier 生存分析法,分别分析 PTEN、S6K1 表达与患者总生存期的关系。结果显示,PTEN 阳性患者生存时间高于阴性者,S6K1 阳性患者生存时间低于阴性患者($P < 0.05$) (图 1、图 2)。

2.5 子宫内膜癌患者预后相关因素 Cox 单因素分析显示,年龄与预后无关($P = 0.833$),而 FIGO 分期($HR = 16.718, P = 0.008$)、病理分化程度($HR = 6.040, P = 0.022$)、肌层浸润深度($HR = 11.178, P = 0.022$)、淋巴结转移($HR = 24.522, P < 0.001$)、PTEN($HR = 0.197, P = 0.046$)、S6K1 ($HR = 8.880, P = 0.038$)是预后的影响因素。见表 2。将 FIGO 分期、病理分化程度、肌层浸润深度、淋巴结转移及 PTEN、S6K1 纳入 Cox 模型进行多因素分析,最终筛选结果显示 FIGO 分期高($HR = 12.953, P = 0.030$)、有淋巴结转移($HR = 26.531, P = 0.005$)及 S6K1 阳性表达($HR = 15.098, P = 0.030$)是影响预后的独立危险因素。PTEN 阳性表达是影响预后的独立保护因素($HR = 0.120, P = 0.039$)。见表 3。

表 1 子宫内膜癌组织中 PTEN、S6K1 的阳性表达与临床病理参数的关系 [例(%)]

临床病理参数	例数	PTEN 表达		χ^2 值	P 值	S6K1 表达		χ^2 值	P 值	
		阳性	阴性			阳性	阴性			
年龄	<55 岁	26	11(42.3)	15(57.7)	0.010	0.919	15(57.7)	11(42.3)	0.011	0.918
	≥55 岁	39	17(43.6)	22(56.4)			23(59.0)	16(41.0)		
肌层浸润深度	无或 <1/2 肌层	32	19(59.4)	13(40.6)	6.808	0.009	17(53.1)	15(46.9)	0.739	0.390
	≥1/2 肌层	33	9(27.3)	24(72.7)			21(63.6)	12(36.4)		
FIGO 分期	I 期	36	19(52.8)	17(47.2)	3.097	0.078	17(47.2)	19(52.8)	4.197	0.040
	II ~ IV 期	29	9(31.0)	20(69.0)			21(72.4)	8(27.6)		
病理分级	高分化	35	21(60.0)	14(40.0)	8.857	0.003	15(42.9)	20(57.1)	7.604	0.006
	低-中分化	30	7(23.3)	23(76.7)			23(76.7)	7(23.3)		
淋巴结转移	无	49	24(49.0)	25(51.0)	2.828	0.093	25(51.0)	24(49.0)	4.539	0.033
	有	16	4(25.0)	12(75.0)			13(81.3)	3(18.8)		

表 2 Cox 单因素回归分析预后的影响因素

指标	β	S. E	Wald	P 值	HR	95% CI
年龄(ref = <55 岁)	0.132	0.627	0.045	0.833	1.142	0.334 ~ 3.901
FIGO 分期(ref = I 期)	2.817	1.054	7.142	0.008	16.718	2.119 ~ 131.908
病理分级(ref = 高分化)	1.798	0.785	5.246	0.022	6.040	1.296 ~ 28.146
肌层浸润(ref = 无或 <1/2 肌层)	2.414	1.050	5.283	0.022	11.178	1.427 ~ 87.561
淋巴结转移(ref = 无)	3.200	0.815	15.416	<0.001	24.522	4.965 ~ 121.116
PTEN(ref = 阴性)	-1.627	0.816	3.972	0.046	0.197	0.040 ~ 0.973
S6K1(ref = 阴性)	2.184	1.052	4.307	0.038	8.880	1.129 ~ 69.852

表 3 Cox 多因素回归分析预后的影响因素

指标	β	S. E	Wald	P 值	HR	95% CI
FIGO 分期(ref = I 期)	2.561	1.180	4.709	0.030	12.953	1.281 ~ 130.923
病理分级(ref = 高分化)	1.390	0.995	1.949	0.163	4.013	0.570 ~ 28.233
肌层浸润(ref = 无或 <1/2 肌层)	1.869	1.141	2.685	0.101	6.485	0.693 ~ 60.670
淋巴结转移(ref = 无)	3.278	1.169	7.859	0.005	26.531	2.681 ~ 262.506
PTEN(ref = 阴性)	-2.121	1.028	4.255	0.039	0.120	0.016 ~ 0.900
S6K1(ref = 阴性)	2.715	1.249	4.722	0.030	15.098	1.305 ~ 174.694

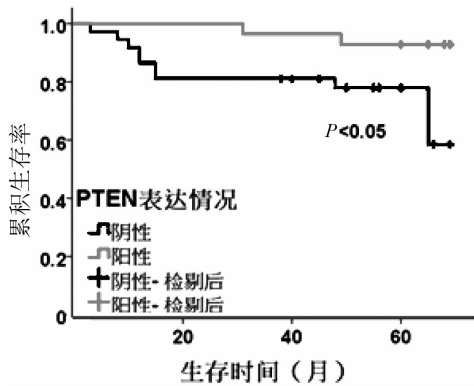


图 1 PTEN 表达与预后的关系

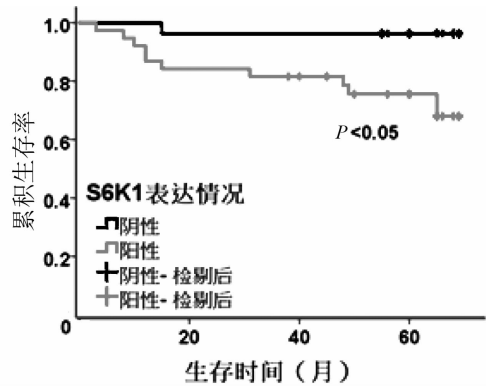


图 2 S6K1 表达与预后的关系

3 讨论

自 PTEN 发现以来,至今已在多种肿瘤中发现 PTEN 的改变。10 号染色体 PTEN 基因突变上缺失的磷酸酶和紧张素同源基因被认为是多种人类恶性肿瘤的潜在抑制因子^[4]。PTEN 拮抗 PI3K 依赖的信号通路,使其成为肿瘤抑制因子。PTEN 的突变失活导致三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)的补充,Akt 的过度激活以及下游信号级联,从而促进细胞存活和肿瘤发

生^[5]。而过度增强的 Akt 活性可能通过降低肿瘤细胞表面程序性死亡配体 1 (PD-L1) 的表达而增加免疫逃逸能力,进而促进肿瘤的发生发展^[6]。PTEN 突变在乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、子宫内膜腺癌等多种肿瘤中均有发现。相关研究表明,PTEN 的表达缺失与 I 型子宫内膜癌的发生密切相关^[7-8]。本研究发现,子宫内膜癌组织与正常子宫内膜组织中 PTEN 阳性表达率的差异有统计学意义,提示 PTEN 的表达降低可能预示子宫内膜癌的发生,子宫内膜癌中 PTEN

可能发挥抑癌作用。在本研究中, I 型子宫内膜癌组织中 PTEN 的阳性表达率与病理分级相关, 这与 McConechy 等^[9]研究结论一致, 提示 PTEN 与子宫内膜癌的组织学分化相关; PTEN 表达在不同肌层浸润间差异具有统计学意义, 提示其可能与肿瘤的侵袭性有关; 与年龄、FIGO 分期、淋巴结转移等无明显相关性, 一方面可能与本研究标本数据仍相对较少有关, 另一方面提示 PTEN 基因表达缺失可能是子宫内膜癌发生的早期事件, 也许可作为 I 型子宫内膜癌早期筛查和诊断的重要分子标志物。

S6K1 被认为是参与肿瘤生长和进展的 mTOR 信号通路的关键下游效应因子, 已有研究揭示 mTOR 信号在控制各种细胞过程中的基本作用, 包括蛋白质合成和代谢, 以及通过改变肿瘤细胞的翻译和代谢环境促进肿瘤的生长和进展^[10-12]。然而, 尽管 mTOR 在肿瘤生长及肿瘤微环境等机制中发挥新认识的作用, 但其下游信号通路却未被阐明, S6Ks 在其中发挥的重要作用仍在不断探讨中。有动物实验发现, S6K1 有助于建立一个利于肿瘤生长的微环境, 其缺失能有效抑制肿瘤的生长^[13]。另外, 有研究发现, 抑制 S6K1 能抑制乳腺肿瘤细胞的迁移, 提示 S6K1 在转移性乳腺癌细胞中发挥重要作用^[14]。有研究表明, 在卵巢癌细胞中, 磷酸化的 S6K1 直接与肌动蛋白结合, 参与肌动蛋白的重组, 影响肿瘤细胞的迁移^[15]。本研究发现, 子宫内膜癌组织与正常子宫内膜组织中 S6K1 阳性表达率的差异有统计学意义, 提示 S6K1 的过表达可能与子宫内膜癌的发生相关。在子宫内膜癌组织中, S6K1 的表达与 FIGO 分期、病理分级及淋巴结转移相关, 而与患者年龄、肌层浸润深度无显著关系, 提示 S6K1 可能与子宫内膜癌的侵袭性相关, 但具体机制仍需进一步研究。

目前影响子宫内膜癌患者预后的因素较多, 暂无一致结论, 有研究采用单因素生存分析显示, 年龄、绝经、阴道出血、病理类型、组织学分级、手术病理分期、肌层浸润程度、淋巴结转移、腹腔细胞学阳性及术后辅助治疗对子宫内膜癌的预后有影响^[16]。本研究结果显示, 高 FIGO 分期、有淋巴结转移及 S6K1 阳性表达为影响子宫内膜癌的独立危险因素, PTEN 阳性表达是独立保护因素。综上所述, 检测 I 型子宫内膜癌组织中 PTEN、S6K1 的表达情况具有一定的临床价值, 对其预后的评估有参考意义。

参考文献

- [1] Constantine GD, Kessler G, Graham S, et al. Increased incidence of endometrial cancer following the women's health initiative; an assessment of risk factors [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2019, 28(2): 237-243.
- [2] Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux; endometrial cancer "types" in the 21st century [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(2): 243-249.
- [3] Mondal SK, Sen MK. Loss of phosphatase activity in PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) results in endometrial carcinoma in humans; an in-silico study [J]. *Heliyon*, 2020, 6(1): e03106.
- [4] Li AQ, Qiu MZ, Zhou HB, et al. PTEN, insulin resistance and cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(25): 3667-3676.
- [5] Cheng HL, Liu PX, Zhang F, et al. A genetic mouse model of invasive endometrial cancer driven by concurrent loss of Pten and Lkb1 is highly responsive to mTOR inhibition [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(1): 15-23.
- [6] Chen JZ, Zhang XD, Proud C. Dissecting the signaling pathways that mediate cancer in PTEN and LKB1 double-knockout mice [J]. *Sci Signal*, 2015, 8(392): pe1.
- [7] 张彤, 沈丹华, 陈云新, 等. PTEN、PAX-2 和 β -catenin 在 I 型子宫内膜癌及其癌前病变中的表达及意义 [J]. *现代妇产科进展*, 2014, 23(2): 85-88.
- [8] Black D, Bogomolny F, Robson ME, et al. Evaluation of germline PTEN mutations in endometrial cancer patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 96(1): 21-24.
- [9] McConechy MK, Ding JR, Cheang MC, et al. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas [J]. *J Pathol*, 2012, 228(1): 20-30.
- [10] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361-371.
- [11] Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(2): 140-156.
- [12] Mossmann D, Park S, Hall MN. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744-757.
- [13] Lee S, Roh HS, Song SS, et al. Loss of S6K1 but not S6K2 in the tumor microenvironment suppresses tumor growth by attenuating tumor angiogenesis [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(4): 100767.
- [14] Khotskaya YB, Goverdhan A, Shen J, et al. S6K1 promotes invasiveness of breast cancer cells in a model of metastasis of triple-negative breast cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(4): 361-376.
- [15] Ip CK, Cheung AN, Ngan HY, et al. p70 S6 kinase in the control of actin cytoskeleton dynamics and directed migration of ovarian cancer cells [J]. *Oncogene*, 2011, 30(21): 2420-2432.
- [16] 张英兰, 吕昌帅, 郎景和, 等. 225 例子宫内膜癌患者生存预后相关因素的分析 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2016, 35(2): 109-112, 122.