

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003247

术前指标对子宫内膜癌淋巴脉管间隙浸润风险的影响

黄雅洁¹,赵文学¹,刘珂¹,张芬²,李娜²

(1. 遵义医科大学附属医院妇产科,遵义 563000;2. 遵义医科大学第二附属医院妇产科,遵义 563099)

[摘要]目的:研究影响淋巴脉管间隙浸润(lymph-vascular space invasion,LVSI)的子宫内膜癌(endometrial cancer,EC)患者临床病理特征,并确定独立危险因素。方法:回顾性分析2019年1月至2022年8月于遵义医科大学附属医院及第二附属医院住院的196例EC患者临床病理资料。评估的危险因素包括术前癌抗原125(carbohydrate antigen 125,CA125)水平、术前癌抗原199(carbohydrate antigen 199,CA199)水平、病理类型、组织学分级、肿瘤大小、肌层浸润深度、中性粒细胞-淋巴细胞比值、错配修复表达情况、Ki67、P53等。应用卡方检验及logistic回归分析确定EC患者LVSI的危险因素。结果:196例EC患者中,共有23例存在LVSI阳性,阳性率11.7%。多因素分析结果显示术前CA125≥35 U/mL($OR=3.539, 95\%CI=1.252\sim10.008$)、肌层浸润深度≥1/2($OR=3.893, 95\%CI=1.323\sim11.451$)和低分化(组织学分级)($OR=3.206, 95\%CI=1.030\sim9.978$)是EC患者LVSI的独立危险因素($P<0.05$)。结论:术前CA125≥35 U/mL、肌层浸润深度≥1/2和低分化(组织学分级)是EC患者LVSI的独立危险因素,重视术前预测因子联合评估EC患者的LVSI状态可以帮助术者进一步评估淋巴结受累情况及预后情况,从而更好地选择手术方式,实现个体化、精准化治疗。

[关键词]子宫内膜癌;淋巴脉管间隙浸润;术前癌抗原125;临床病理

【中图分类号】R711.74

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-10-04

Effect of preoperative indicators on the risk of lymph-vascular space invasion in endometrial carcinoma

Huang Yajie¹, Zhao Wenxue¹, Liu Ke¹, Zhang Fen², Li Na²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University)

[Abstract] Objective: To investigate the clinicopathological features of patients with endometrial carcinoma (EC) affecting lymph-vascular space invasion (LVSI), and to identify independent risk factors. Methods: A retrospective analysis was performed for the clinicopathological data of 196 patients with EC who underwent treatment in Affiliated Hospital of Zunyi Medical University and The Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University from January 2019 to August 2022. The risk factors evaluated included preoperative carbohydrate antigen 125 (CA125), preoperative carbohydrate antigen 199, pathological type, histological grade, tumor size, depth of myometrial invasion, neutrophil-to-lymphocyte ratio, expression of mismatch repair proteins, Ki67, and P53. The chi-square test and the logistic regression analysis were used to determine the risk factors for LVSI in EC. Results: Among the 196 patients with EC, 23 were positive for LVSI, with a positive rate of 11.7%. The multivariate analysis showed that preoperative CA125≥35 U/mL [odds ratio (OR)=3.539, 95%CI=1.252~10.008, $P<0.05$], myometrial invasion depth≥1/2 ($OR=3.893, 95\%CI=1.323\sim11.451, P<0.05$), and poor differentiation ($OR=3.206, 95\%CI=1.030\sim9.978, P<0.05$) were independent risk factors for LVSI in patients with EC. Conclusion: Preoperative CA125≥35 U/mL, myeloid invasion depth≥1/2, and poor differentiation (histologic grade) are independent risk factors for LVSI in patients with EC, and the emphasis on preoperative predictive factors combined with the assessment of LVSI status in patients with EC can help surgeons to further evaluate lymph node involvement and prognosis and better select the surgical approach, so as to realize individualized precise treatment.

[Key words]endometrial carcinoma; lymph-vascular space invasion; carbohydrate antigen 125; clinicopathological features

子宫内膜癌(endometrial cancer,EC)是女性生

作者介绍:黄雅洁,Email:18980943086@163.com,

研究方向:妇科肿瘤。

通信作者:李娜,Email:foxlina2008@163.com。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230707.1125.014.html>

(2023-07-07)

殖道常见的恶性肿瘤,占女性全身恶性肿瘤的7%,占女性生殖道恶性肿瘤的20%~30%,75%发生于50岁以上妇女,近年来我国EC的发生率逐年上升,位居女性生殖系统恶性肿瘤第二位^[1]。EC治疗主要包括子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术,选择性行盆腔和(或)腹主动脉旁淋巴结清扫术^[2]。对于

早期的 EC 患者,有研究发现淋巴结切除后并没有生存获益,可能需要进一步干预治疗^[3-4]。有研究表明,淋巴脉管间隙浸润(lymph-vascular space invasion, LVI)是 EC 淋巴结转移的独立危险因素^[5-6]。欧洲妇科肿瘤学会指南引入了 LVI 阳性状态,作为淋巴结切除术的推荐^[7]。LVI 即在子宫肌层内的淋巴管或血管空间中存在癌细胞,被认为是淋巴播散的必要前提。但在术后的病理诊断之前,多不能确诊存在 LVI。因此,在术前或术中确定 LVI 的危险因素,有助于手术方式选择的评估。既往研究报道 LVI 的存在与其他危险因素,如肿瘤直径、组织学分级和肌层浸润深度相关^[8]。基于以往的研究,本研究通过对遵义医科大学附属医院及第二附属医院的 196 例 EC 患者临床资料进行回顾性分析,纳入血清学指标和免疫组化指标,探讨 LVI 的危险因素,为术前预测 LVI 及淋巴结转移提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

查阅电子病历系统,收集 2019 年 1 月至 2022 年 8 月遵义医科大学附属医院及第二附属医院收治的 EC 患者,共 196 例。纳入标准:①所有病例均于本院妇科完成手术治疗;②手术方式至少为全子宫+双侧卵巢输卵管切除+盆腔淋巴结和(或)腹主动脉旁淋巴结切除;③术后病理证实为子宫内膜癌。排除标准:①术前进行过放疗、化疗或内分泌等其他治疗者;②合并其他恶性肿瘤及血液系统疾病者;③病例资料不完整者。

1.2 资料收集

回顾性收集 196 例 EC 患者的病例资料。①一般资料:年龄、合并症(高血压、糖尿病)、生育史、民族;②病理资料:病理类型、组织学分级、LVI 情况、肿瘤大小、肌层浸润深度、错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白、Ki67、P53、手术病理分期、淋巴结转移情况;③血清学资料:术前癌抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平、术前癌抗原 199(carbohydrate antigen 125, CA199)水平、术前一周内中性粒细

胞-淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)等。其中 Ki67 按照病理组织中阳性表达是否大于 50% 分组,P53 按照病理组织中是否阳性表达分组;NLR 定义为中性粒细胞绝对值除以淋巴细胞绝对值,肿瘤大小及肌层浸润深度通过影像学检查,如盆腔磁共振或(和)阴道彩超判断。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。先将所有临床病例资料进行统计描述,并对定量资料进行分层处理,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,得出 NLR 预测 LVI 最佳的诊断界限值(cut-off 值),再采用卡方检验或 Fisher 确切概率法进行单因素分析,然后将有统计学差异的资料纳入二元 logistic 回归模型,分析子宫内膜癌患者 LVI 的独立危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 临床病理特征比较

本研究共纳入 196 例 EC 患者,经术后病理证实 LVI 阳性者 23 例,阳性率为 11.7%(23/196);阴性者 173 例,阴性率为 88.3%(173/196)。196 例患者均行盆腔和(或)腹主动脉旁淋巴结切除,共 28 例发生淋巴结转移,占 14.3%,2 组患者临床病理特征比较见表 1。

2.2 单因素与多因素分析结果

根据 ROC 曲线,当 NLR 的约登指数最大为 0.334 时 NLR 的诊断界限值为 2.311。单因素分析结果显示,肿瘤直径 ≥ 2 cm ($P=0.044$)、低分化(组织学分级) ($P=0.019$)、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ ($P<0.001$)、NLR ≥ 2.311 ($P<0.001$)、术前 CA125 ≥ 35 U/mL ($P<0.001$)、存在淋巴转移 ($P<0.001$)、术前 CA199 ≥ 37 ($P=0.023$) 是 EC 患者 LVI 的相关因素,见表 2。将上述筛选出的有统计学意义的指标进行二元 logistic 回归,其中术前 CA125 ≥ 35 U/mL ($OR=3.539$, 95%CI=1.252~10.008)、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ ($OR=3.893$, 95%CI=1.323~11.451) 和低分化(组织学分级) ($OR=3.206$, 95%CI=1.030~9.978) 是 EC 患者 LVI 的独立危险因素 ($P<0.05$),见表 2。以术前 CA125 ≥ 35 U/mL、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 和低分化(组织学分级)的 3 个独立危险因素及其构建的联合预测因子建立 ROC 曲线,其中联合预测因子的曲线下面积最大, $AUC=0.860$, 敏感度 91.3%, 特异度 71.1%。见图 1。

表 1 196 例子宫内膜癌患者 LVI 阳性和阴性与相关因素的关系($n, \%$)

临床病理特征	LVI(-)	LVI(+)	总计	χ^2 值	P 值
年龄/岁				2.203	0.138
≥ 53	92(46.9)	16(8.2)	108(55.1)		
<53	81(41.3)	7(3.6)	88(44.9)		
民族					0.142
汉族	152(77.6)	23(11.7)	175(89.3)		
少数民族	21(10.7)	0(0.0)	21(10.7)		
生育史					0.610
有	163(83.2)	23(11.7)	186(94.9)		
无	10(5.1)	0(0.0)	10(5.1)		
糖尿病				0.108	0.404
有	8(4.1)	2(1.0)	10(5.1)		
无	165(84.2)	21(10.7)	186(94.9)		

续表1

临床病理特征	LVSI(-)	LVSI(+)	总计	χ^2 值	P 值
高血压				0.046	0.831
有	23(11.7)	4(2.0)	27(13.8)		
无	150(76.5)	19(9.7)	169(86.2)		
肿瘤直径/cm				4.051	0.044
≥2	101(51.5)	19(9.7)	120(61.2)		
<2	72(36.7)	4(2.0)	76(38.8)		
肌层浸润深度				18.649	<0.001
≥1/2	34(17.3)	14(7.1)	48(24.5)		
<1/2	139(70.9)	9(4.6)	148(75.5)		
病理类型				0.221	0.638
子宫内膜样腺癌	156(79.6)	22(11.2)	178(90.8)		
非子宫内膜样腺癌	17(8.7)	1(0.5)	18(9.2)		
组织学分级				7.040	0.019
高中分化	150(76.5)	15(7.7)	165(84.2)		
低分化	23(11.7)	8(4.1)	31(15.8)		
CA125/(U/mL)				16.188	<0.001
≥35	28(14.3)	12(6.1)	40(20.4)		
<35	145(74)	11(5.6)	156(79.6)		
CA199/(U/mL)				5.146	0.023
≥37	14(7.1)	6(3.1)	20(10.2)		
<37	118(60.2)	15(7.7)	133(67.9)		
未知			43(21.9)		
错配修复蛋白表达缺失				0.000	1.000
是	18(9.2)	4(2.0)	22(11.2)		
否	42(21.4)	8(4.1)	50(25.5)		
未知			124(63.3)		
P53 阳性				0.055	0.814
是	60(30.6)	12(6.1)	72(36.7)		
否	22(11.3)	3(1.5)	25(12.8)		
未知			99(50.5)		
Ki67 阳性率				2.226	0.136
≥50%	44(22.4)	10(5.1)	54(27.5)		
<50%	44(22.4)	4(2.0)	48(24.5)		
未知			94(48.0)		
NLR				9.418	<0.001
≥2.311	56(28.6)	15(7.7)	71(36.2)		
<2.311	117(59.7)	8(4.1)	125(63.8)		
手术病理分期				-	-
I	139(70.9)	7(3.6)	146(74.5)		
II	14(7.2)	2(1.0)	16(8.2)		
III	19(9.7)	12(6.1)	31(15.8)		
IV	1(0.5)	2(1.0)	3(1.5)		
淋巴结转移				18.135	<0.001
是	18(9.2)	10(5.1)	28(14.3)		
否	155(79.1)	13(6.6)	168(85.7)		

表2 二元 logistic 回归模型分析淋巴脉管间隙浸润的独立危险因素

临床病理资料	B	标准误差	瓦尔德	自由度	显著性	Exp(B)	EXP(B)的95%CI
肌层浸润深度≥1/2	1.359	0.550	6.096	1	0.014	3.893	1.323~11.451
组织学分级(低分化)	1.165	0.579	4.045	1	0.044	3.206	1.030~9.978
CA125≥35 U/mL	1.264	0.530	5.680	1	0.017	3.539	1.252~10.008
常量	-5.916	1.414	17.499	1	0.000	0.003	

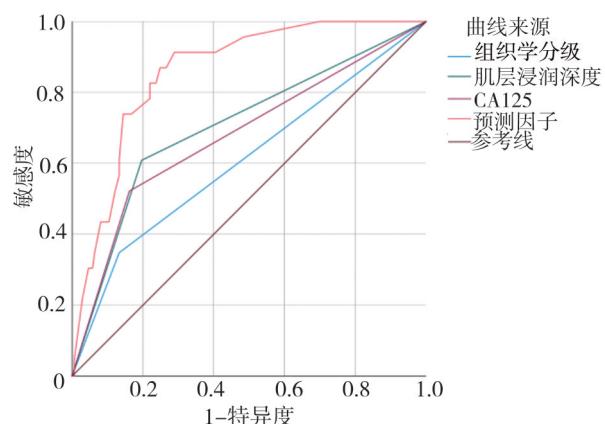


图 1 独立危险因素及联合预测因子的 ROC 曲线

3 讨 论

早期的 EC 患者预后好,5 年生存率高。研究报道对于早期的 EC 患者中,行系统性淋巴结切除术会增加术后并发症的发生且无生存获益^[3-4]。一旦发生转移,预后较差,其中淋巴结转移是 EC 主要的转移途径。之前有研究发现 LVS1 是 EC 患者预后的不良因素^[6,9-10]。并且在评估淋巴结转移状态时 LVS1 也是独立危险因素,因此,当存在 LVS1 时,应考虑行淋巴结清除术。但因 LVS1 在术前较难确诊,故寻找术前临床病理特征对 LVS1 的影响指标是 EC 患者全程管理的重要条件。

本研究中,LVS1 在 EC 患者中伴有以下因素,即肿瘤直径≥2 cm、低分化、肌层浸润深度≥1/2、NLR≥2.311、术前 CA125 ≥35 U/mL、术前 CA199≥37 U/mL 时发生风险增加。其中术前 CA125 ≥35 U/mL、肌层浸润深度≥1/2 和低分化是 LVS1 的独立危险因素。肌层浸润深度≥1/2 是较有效的因素(AUC=0.706),而 3 个独立危险因素联合的预测因子是最有效的预测指标(AUC=0.860)。

既往研究报道,组织学分级、肌层浸润深度、肿瘤大小、CA125 水平、宫颈间质浸润、肿瘤位置等可用于预测 LVS1 风险评估^[11-12]。本研究也认为术前 CA125≥35 U/mL、肌层浸润深度≥1/2 和组织学低分化是 LVS1 的独立危险因素。其中肌层浸润深度的检测可在术前通过阴道彩超及盆腔 MRI 来判断。有研究发现经阴道超声对 EC 肌层浸润深度评估的敏感度为 75%,特异度为 89%,准确度为 81%^[13],MRI 增强扫描评估肌层浸润深度的特异度为 96.71%,准确度为 95.00%,阳性预测值为 92.86%^[14]。Capozzi VA 等^[15]通过对 614 例 EC 患者分析认为,

LVS1 与组织学低分化、肿瘤直径≥25 mm 等显著相关,这可能与低分化肿瘤的恶性程度高有关。刘媛等^[16]通过对 268 例 EC 患者的研究发现,术前 CA125 >35 U/mL、肌层浸润深度≥1/2、非子宫内膜样腺癌和低分化是 LVS1 的高危因素。本研究中,EC 的病理类型与 LVS1 无相关性,可能与样本量较小有关。Temur I 等^[17]通过对 763 名 EC 患者的血清学指标研究发现,较高的 NLR 值与淋巴结受累有关,本研究也认为 NLR 是 LVS1 的影响因素,这可能与中性粒细胞通过释放生长因子(如血管内皮生长因子)促进肿瘤的侵袭、转移及肿瘤血管新生有关^[18]。NLR 升高可表示血液中高中性粒细胞水平和低淋巴细胞水平,有利于肿瘤浸润及扩散。另外,对 EC 的分子分型中,通过子宫内膜癌 ProMisE 模型,错配修复蛋白缺失可提示为微卫星不稳定型,P53 阳性可提示为 P53 突变型^[19]。研究发现错配修复蛋白缺失(mismatch repair deficiency, MMRd)是淋巴结转移的影响因素^[20],Pasanen A 等^[21]也发现 MMRd 的 EC 患者 LVS1 发生率高且淋巴结转移率高。也有研究表明,P53 突变型与 LVS1 有关^[22]。但在本研究中,MMRd 不是淋巴脉管间隙浸润的影响因素,P53 阳性与 LVS1 无明显相关性,这可能与样本量较小有关,需要扩大样本量进一步验证。本研究采用免疫组化分析 MMR 蛋白和 P53 表达情况与 LVS1 的关系,后续还可进一步测序鉴定 POLE EDM 突变情况运用子宫内膜癌 ProMisE 模型明确分子分型对 LVS1 的影响。

本研究纳入了术前常见临床病理因素、血清学指标及分子分型中错配修复蛋白、P53 等新型免疫标志物,从多角度评估了脉管淋巴间隙浸润的状态风险因素。但本研究也存在一定局限性:单中心回顾性研究,收集的数据有限,样本量较少,易产生偏倚;仅采用免疫组化分析 MMR 蛋白及 P53 蛋白表达情况,若需进一步分析分子分型对 LVS1 的影响需进一步检测 POLE EDM 突变等其他指标。

综上所述,对于 EC 患者,无论病理类型,若存在术前 CA125≥35 U/mL、深肌层浸润即肌层浸润深度≥1/2 和组织学为低分化,提示存在 LVS1 的风险较高。因 LVS1 是淋巴结转移的有力预测因子,所以若术前存在上述高危因素应考虑行淋巴结切除术。但若存在特殊病理类型的 EC 可直接选择全面分期手术,包括淋巴结切除和大网膜切除或进行大网膜活检^[23]。在临床工作中,通过对 LVS1 风险的预测,可对是否行淋巴结切除具有指导意义,有助于术前

淋巴结转移状态的评估,确定 EC 患者的手术范围,制定个体化治疗方案,避免过度治疗,从而改善患者预后和减少术后并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] Jiang XY, Tang HJ, Chen TH. Epidemiology of gynecologic cancers in China[J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1):e7.
- [2] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(2):170–199.
- [3] Panici PB, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(23):1707–1716.
- [4] Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(1):5–10.
- [5] Jorge S, Hou JY, Tergas AI, et al. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphovascular space invasion for endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(3):387–393.
- [6] Veade AE, Foote J, Ehrisman J, et al. Associations between lymphovascular space invasion, nodal recurrence, and survival in patients with surgical stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):80.
- [7] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO–ESGO–ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1):16–41.
- [8] Vaizoglu F, Yuce K, Salman MC, et al. Lymphovascular space involvement is the sole independent predictor of lymph node metastasis in clinical early stage endometrial cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(6):1391–1397.
- [9] Stålberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer: a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study[J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(11):1628–1633.
- [10] Li YJ, Cong PS, Wang P, et al. Risk factors for pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(4):1007–1013.
- [11] Oliver-Perez MR, Magriña J, Villalain-Gonzalez C, et al. Lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma: tumor size and location matter[J]. *Surg Oncol*, 2021, 37:101541.
- [12] Kim SI, Yoon JH, Lee SJ, et al. Prediction of lymphovascular space invasion in patients with endometrial cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(13):2828–2834.
- [13] 朱梦颖,陈萍,常才,等.影像学技术在子宫内膜癌诊断中的应用[J].实用妇产科杂志,2020,36(6):408–412.
- Zhu MY, Chen P, Chang C, et al. Application of imaging technology in diagnosis of endometrial cancer[J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2020, 36(6):408–412.
- [14] 贵阳,谢向珂,王冠哲,等.经阴道超声造影技术联合 MRI 动态增强扫描对子宫内膜癌肌层浸润深度的诊断价值[J].实用癌症杂志,2022,37(11):1848–1850,1862.
- Ben Y, Xie XK, Wang GZ, et al. Application value of transvaginal contrast-enhanced ultrasonography combined with MRI dynamic contrast-enhanced scanning in the depth of myometrial invasion in endometrial cancer[J]. *Pract J Cancer*, 2022, 37(11):1848–1850,1862.
- [15] Capozzi VA, Sozzi G, Uccella S, et al. Novel preoperative predictive score to evaluate lymphovascular space involvement in endometrial cancer: an aid to the sentinel lymph node algorithm[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(6):806–812.
- [16] 刘媛,杜俊宏,宋开蓉,等.术前指标预测子宫内膜癌淋巴脉管间隙浸润风险的列线图构建研究[J].实用妇产科杂志,2022,38(2):129–133.
- Liu Y, Du JH, Song KR, et al. Study on the construction of a nomogram to predict the risk of lymph-vascular space invasion in endometrial carcinoma[J]. *J Pract Obstet Gynecol*, 2022, 38(2):129–133.
- [17] Temur I, Kucukgoz Gulec U, Paydas S, et al. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 226:25–29.
- [18] Cong R, Kong FF, Ma J, et al. Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):464.
- [19] 支文雪,刘红刚.子宫内膜癌分子分型的研究进展[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(3):321–323,326.
- Zhi WX, Liu HG. Research progress of molecular fractal of endometrial carcinoma[J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2021, 37(3):321–323,326.
- [20] 乔明静,陈雁南,李飞燕,等.错配修复蛋白表达与子宫内膜癌患者临床特征及预后的关系[J].癌症进展,2021,19(22):2311–2314.
- Qiao MJ, Chen YN, Li FY, et al. Relationship between the expression of mismatch repair protein and clinical characteristics and prognosis in patients with endometrial carcinoma[J]. *Oncol Prog*, 2021, 19(22):2311–2314.
- [21] Pasanen A, Loukovaara M, Bützow R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(7):1443–1452.
- [22] 张闻雯,邓再兴,陈莉萍,等.MMR、p53 及 PD-L1 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J].浙江医学,2021,43(4):368–372.
- Zhang WW, Deng ZX, Chen LP, et al. Expression of MMR, p53 and PD-L1 in endometrial carcinoma and its clinical significance[J]. *Zhejiang Med J*, 2021, 43(4):368–372.
- [23] 刘婷婷,孔为民.2021年《国际妇产科联盟(FIGO)妇科恶性肿瘤指南》联合2022年《美国国立综合癌症网络(NCCN)指南(第1版)》解读子宫内膜癌诊治进展[J].中国临床医生杂志,2022,50(12):1409–1413.
- Liu TT, Kong WM. Interpretation of the progress of diagnosis and treatment of endometrial cancer NCCN 2021 “FIGO Guidelines for Gynecological Malignant Tumors” and 2022 “national comprehensive cancer network Guidelines (1st Edition)”[J]. *Chin J Clin*, 2022, 50(12):1409–1413.

(责任编辑:冉明会)