

• 循证医学 •

子宫内膜癌 TCGA 分子分型与患者 FIGO 分级和分期关系的 meta 分析^{*}

闫广伟, 张 佩, 谢祎飞, 郭永真, 曾宪旭[△]
(郑州大学第三附属医院病理科, 河南 郑州 450052)

[摘 要] **目的** 评估子宫内膜癌 TCGA 分子分型与患者 FIGO 分级和临床分期的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据库关于子宫内膜癌 TCGA 分子分型的临床研究, 检索时限为建库至 2021 年 12 月, 根据纳入和排除标准筛选文献, 进行资料提取。采用 RevMan 5.3 和 SPSS 21.0 软件对纳入文献进行 meta 分析。**结果** 共纳入 10 篇相关文献, 其中英文文献 6 篇, 中文文献 4 篇。共有 3 813 例子宫内膜癌患者, 其中 POLE 突变型 213 例(5.6%), MSI-H 型 1 103 例(28.9%), CN-L 型 1 954 例(51.2%), CN-H 型 543 例(14.2%)。10 篇文献均分析了 TCGA 分子分型与 FIGO 分级的关系, 8 篇文献分析了与临床分期、肌层浸润深度、淋巴结转移的关系, 9 篇文献分析了与组织学分型及 LVSI 的关系, 2 篇文献分析了与腹腔冲洗液细胞学的关系。FIGO G3 级与 G1~2 级相比较, POLE 突变型 $OR=1.46(95\%CI\ 1.06\sim2.03)$; MSI-H 型 $OR=1.42(95\%CI\ 1.16\sim1.74)$; CN-L 型 $OR=0.20(95\%CI\ 0.14\sim0.29)$; CN-H 型 $OR=9.62(95\%CI\ 4.61\sim16.67)$ 。FIGO II~IV 期与 FIGO I 期相比较, POLE 突变型 $OR=0.44(95\%CI\ 0.27\sim0.72)$; MSI-H 型 $OR=1.12(95\%CI\ 0.92\sim1.37)$; CN-L 型 $OR=0.51(95\%CI\ 0.36\sim0.74)$; CN-H 型 $OR=2.81(95\%CI\ 2.23\sim3.53)$ 。**结论** FIGO G3 级及 I 期子宫内膜癌患者更容易发生 POLE 突变, FIGO G3 级及 II~IV 期患者更容易发生高拷贝数变异, 临床病理特征需结合分子分型指导患者预后及治疗。

[关键词] 子宫内膜癌; TCGA 分子分型; FIGO 分级; 临床分期; meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.01.020 中图法分类号:R737.33

文章编号:1009-5519(2024)01-0100-07 文献标识码:A

Relationship between TCGA molecular classification with FIGO grade and stage of endometrial cancer:a meta analysis^{*}

YAN Guangwei, ZHANG Pei, XIE Yifei, GUO Yongzhen, ZENG Xianxu[△]
(Department of Pathology, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the relationship between TCGA molecular typing with FIGO grade and clinical stage of endometrial carcinoma. **Methods** The clinical studies about TCGA molecular typing of endometrial cancer in PubMed, Web of Science, EMBASE, CNKI and Wanfang databases were retrieved by computer. The retrival time was from the establishment of the database to December 2021. The literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria for conducting the data extraction. The RevMan 5.3 and SPSS 21.0 softwares were used for the meta analysis. **Results** A total of 10 related articles were included, 6 articles in English and 4 articles literatures in Chinese. There were 3 813 cases of endometrial cancer, including 213 cases (5.6%) of POLE mutation type, 1 103 cases (28.9%) of MSI-H type, 1 954 cases (51.2%) of CN-L type and 543 cases(14.2%) of CN-H type. A total of 10 articles analyzed the relationship between TCGA molecular subgroups and FIGO grade, 8 articles analyzed the relationship with the clinical stage, depth of muscular infiltration and lymph node metastasis, 9 articles analyzed the relationship with the histological typing and LVSI, and 2 articles analyzed the cytological statistics of peritoneal lavage fluid. In the comparison between FIGO G3 and G1-2 stage, OR of POLE mutant type was $1.46(95\%CI\ 1.06-2.03)$; OR of MSI-H type was $1.42(95\%CI\ 1.16-1.74)$; OR of CN-L type was $0.20(95\%CI\ 0.14-0.29)$; OR of

^{*} 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20210436)。
作者简介:闫广伟(1990—),硕士研究生,主管技师,主要从事分子病理的研究。 [△] 通信作者, E-mail: xianxu77@163.com。

CN-H type was 9.62(95%CI 4.61–16.67). In the comparison between FIGO II–IV and FIGO I, OR of POLE mutant type was 0.44 (95%CI 0.27–0.72); OR of MSI-H type was 1.12(95%CI 0.92–1.37; OR of CN-L type was 0.51(95%CI 0.36–0.74; OR of CN-H type was 2.81(95%CI 2.23–3.53). **Conclusion** The patients with FIGO G3 grade and FIGO stage I endometrial cancer are more likely to develop POLE mutation, and the patients with FIGO G3 grade and II–IV stage are more likely to develop high copy number variation. Clinicopathological features should be combined with molecular type to guide the prognosis and treatment of the patients.

[Key words] Endometrial carcinoma; TCGA molecular classification; FIGO grade; Clinical stage; Meta analysis

子宫内膜癌发病率在我国女性生殖系统恶性肿瘤占第二位,在北京、上海地区及发达国家居首位^[1-2]。子宫内膜癌是存在显著异质性的肿瘤,组织学分型和分级是临床制定治疗方案的重要依据,但在预测患者预后和治疗效果方面有一定的局限性。2013 年美国癌症基因图谱(TCGA)提出子宫内膜癌分子分型,将子宫内膜癌分为 POLE 突变型、微卫星不稳定高突变型(MSI-H)、低拷贝数型(CN-L)和高拷贝数型(CN-H)4 型^[3],强调了不同分子亚型在预后和治疗策略上的差异。研究发现 POLE 突变型具有高级别组织学分级(G3),但预后通常良好,高拷贝数型由 94%的浆液性癌、62%的混合型癌和 24%的 G3 子宫内膜样癌组成,预后最差。国外众多学者对 TCGA 分子分型开展了一系列研究,由于 TCGA 分型方法难实施且费用高,研究者采用错配修复/微卫星稳定检测 MSI-H, p53 免疫组织化学检测 CN-H,获得与 TCGA 分型相同的结果,2020 年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南也采纳了此替代检测方法^[4]。TCGA 分子分型可以指导子宫内膜癌患者治疗策略和预测患者预后,但其与临床病例特征的关系尚无统一结论。本研究对目前已发表的 TCGA 分子分型与子宫内膜癌临床分期和 FIGO 分级相关文献进行 meta 分析,探讨不同分子亚型与患者 FIGO 分级和分期之间的关系,为临床诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 英文文献来源于 PubMed、Web of Science、Embase,中文文献来源于中国知网(CNKI)、万方数据库,英文检索词包括 endometrial cancer or endometrial carcinoma、TCGA or the cancer genome atlas、MMR or MSI、POLE or POLE mutations、p53 or TP53;中文检索词包括子宫内膜癌、子宫内膜肿瘤、TCGA、MMR、MSI、POLE、POLE 突变、p53、TP53。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)随机对照研究(RCT);(2)病例组或者对照组样本量均大于 10;(3)文献中有可以提取的临床数据,包括样本量、肿瘤组

织学分期、FIGO 分级和分期;(4)文献中必须将纳入患者分为 4 种分子亚型;(5)研究人群是子宫内膜癌患者,对照组是健康妇女。排除标准:(1)文献中没有明确的 TCGA 分子分型;(2)综述类研究;(3)文献中提取的数据不完整。

1.3 文献筛选和数据提取 由 2 位研究者根据纳入和排除标准对检索到的文献进行筛选。文献筛选完成后,阅读全文进行数据提取。提取内容包括第一作者、发表年份、作者国家、研究数量、肿瘤 FIGO 分级、临床分期、临床病理特征[组织学类型、淋巴血管间隙浸润(LVSI)、肌层浸润深度、淋巴结是否转移等]。

1.4 统计学处理 采用 RevMan 5.3 和 SPSS 21.0 进行统计学分析。两组间率的比较采用 χ^2 检验。采用比值比(OR)为合并效应值,区间估计使用 95%置信区间(95%CI)。根据异质性检验结果选择固定效应模式还是随机效应模式,当 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 时,显示纳入各研究间存在显著异质性,选用随机效应模式,否则采用固定效应模式。通过 RevMan 5.3 分析系统中的偏倚风险评估工具进行文献质量评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索和数据提取 初步筛选共获得 917 篇文献,其中英文文献 782 篇,中文文献 135,阅读题目和摘要后,排除综述(56 篇)、重复类文献(384 篇),初步筛选出 66 篇相关文献,阅读全文后,最终纳入 10 篇^[5-14](图 1)。10 篇文献中共 3 813 例子官内膜癌患者,其中 POLE 突变型 213 例(5.6%),MSI-H 型 1 103 例(28.9%),CN-L 型 1 954 例(51.2%),CN-H 型 543 例(14.2%),患者平均年龄均 > 50 岁。10 篇文献均分析了 TCGA 分子分型与 FIGO 分级的关系,其中 G1~2 级患者 2 956 例, G3 级患者 856 例。共有 8 篇文献分析了 TCGA 分子分型与临床分期的关系,其中 I 期患者 2 034 例, II~IV 期患者 715 例。共有 9 篇文献分析了 TCGA 与组织学分型的关系,其中子宫内膜样癌 2 908 例,非子宫内膜样癌 246 例。共有 9 篇文献分析了 TCGA 分子分型与患者 LVSI 的关

系,其中有 LVSI 患者 2 993 例,无 LVSI 患者 635 例。共有 8 篇文献分析了 TCGA 分子分型与患者肌层浸润深度的关系,其中 $\leq 1/2$ 患者 2 166 例, $>1/2$ 患者 1 360 例。共有 8 篇文献分析了 TCGA 分子分型与患

者淋巴结转移的关系,其中未转移患者 1 361 例,已转移患者 198 例。共有 2 篇文献分析了患者腹腔冲洗液细胞学,其中未发现肿瘤细胞者 268 例,发现肿瘤细胞者 11 例。见表 1 。

表 1 纳入研究基本信息

第一作者	发表年份	国家	<i>n</i>	分子分型(<i>n</i>)				分子分型检测方法
				POLE EDM	MSI-H	CN-L	CN-H	
TALHOUK 等 ^[5]	2015	加拿大	141	12	41	63	25	ProMisE 方案
COSGROVE 等 ^[6]	2018	美国	982	39	379	480	84	ProMisE 方案
PRENDERGAST 等 ^[7]	2019	美国	74	1	13	28	32	CGP
TALHOUK 等 ^[8]	2017	加拿大	319	30	64	139	86	ProMisE 方案
KOMMOSS 等 ^[9]	2018	德国	452	42	127	228	55	ProMisE 方案
STELLOO 等 ^[10]	2016	荷兰	834	49	219	492	74	ProMisE 方案
杜宁宁等 ^[11]	2019	中国	228	11	47	161	9	ProMisE 方案
郑晓丹等 ^[12]	2021	中国	50	4	12	28	6	ProMisE 方案
陈佳钰 ^[13]	2019	中国	662	23	185	299	155	ProMisE 方案
何亚 ^[14]	2020	中国	71	2	16	36	17	ProMisE 方案
合计			3 813	213	1 103	1 954	543	

第一作者	年龄(岁)	IBM(kg/cm ²)	临床分期(<i>n</i>)		FIGO 分级(<i>n</i>)		组织学类型(<i>n</i>)	
			I 期	Ⅱ~Ⅳ期	G1~2	G3	子宫内膜样	浆液性/其他
TALHOUK 等 ^[5]	63±1	33±1	102	41	90	53	119	24
COSGROVE 等 ^[6]	—	—	732	250	830	152	982	0
PRENDERGAST 等 ^[7]	61(27~85)	—	12	62	27	44	38	37
TALHOUK 等 ^[8]	66.9±0.7	31.3±1.2	221	94	123	196	215	104
KOMMOSS 等 ^[9]	65.0±11.5	29.0±7.7	365	87	357	95	397	55
STELLOO 等 ^[10]	68(41~90)	—	—	—	724	110	834	0
杜宁宁等 ^[11]	—	—	—	—	210	18	228	0
郑晓丹 ^[12]	—	—	47	3	46	4	49	1
陈佳钰 ^[13]	53.39±9.33	—	543	119	517	145	—	—
何亚等 ^[14]	54.31±9.30	25.20±3.76	12	59	32	39	46	25
合计			2 034	715	2 956	856	2 908	246

第一作者	LVSI(<i>n</i>)		肌层浸润深度(<i>n</i>)		淋巴结转移(<i>n</i>)		腹腔冲洗液细胞学(<i>n</i>)	
	无	有	$\leq 1/2$	$>1/2$	无	有	无	有
TALHOUK 等 ^[5]	79	58	—	—	—	—	—	—
COSGROVE 等 ^[6]	737	227	694	260	—	—	—	—
PRENDERGAST 等 ^[7]	—	—	—	—	—	—	—	—
TALHOUK 等 ^[8]	189	113	194	118	196	19	—	—
KOMMOSS 等 ^[9]	388	60	299	153	346	41	—	—
STELLOO 等 ^[10]	784	37	251	583	—	—	—	—
杜宁宁等 ^[11]	167	23	156	36	169	14	146	6
郑晓丹等 ^[12]	8	31	39	11	1	49	—	—
陈佳钰 ^[13]	615	47	496	166	612	50	122	5
何亚 ^[14]	26	39	37	33	37	25	—	—
合计	2 993	635	2 166	1 360	1 361	198	268	11

注:CGP 为全面基因组测序;—为无相关数据。

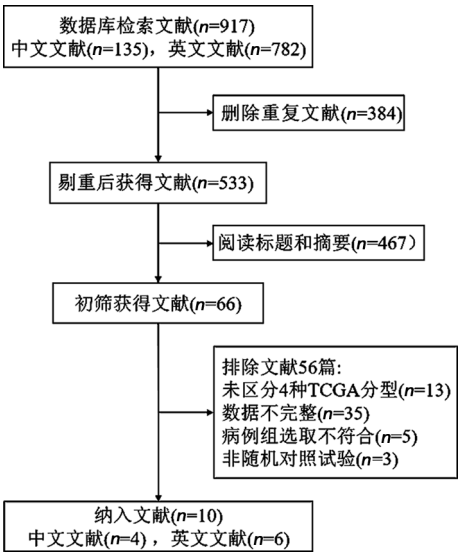


图 1 纳入文献筛选流程

2.2 纳入研究的质量评价 纳入文献均为 RCT，采用 Cochrane 系统提供的偏倚风险评估工具进行质量评价，包括随机序列产生、分配隐藏、研究者与被研究者盲法、结果评估盲法、不完全结局资料、选择性结局报告和其他偏倚 7 项，每项结果绿色为低风险，黄色为不确定风险，红色为高风险。结果显示 1 篇研究存在高风险，可能原因是研究中选取早期子宫内膜癌为病例组^[10]，1 篇研究人群为复发性子宫内膜癌^[7]，2 篇研究人群为子宫内膜样癌^[6,11]，1 篇研究丢失数据 > 10%^[8]。见图 2。

2.3 子宫内膜癌 TCGA 分子分型与患者 FIGO 分级的关系 10 篇文献均统计了患者 FIGO 分级，210 例 POLE 突变型患者中，G1~2 级 145 例，G3 级 65 例；1 101 例 MSI-H 型患者中，G1~2 级 809 例，G3 级 244 例；1 953 例 CN-L 型患者中，G1~2 级 1 744 例，G3 级 209 例；543 例 CN-H 型患者中，G1~2 级 205 例，G3 级 338 例。G3 级与 G1~2 级相比较，POLE 突变

型 $OR=1.46(95\%CI\ 1.06\sim2.03)$ ，说明 G3 级子宫内膜癌患者更容易发生 POLE 突变；MSI-H 型 $OR=1.42(95\%CI\ 1.16\sim1.74)$ ，说明 G3 级子宫内膜癌患者更容易发生 MSI；CN-L 型 $OR=0.20(95\%CI\ 0.14\sim0.29)$ ，说明 G1~2 级子宫内膜癌患者更容易发生低拷贝数变异；CN-H 型 $OR=9.62(95\%CI\ 4.61\sim16.67)$ ，说明 G3 级子宫内膜癌患者更容易发生高拷贝数变异。所有对比组漏斗图基本对称，发表偏倚较小。见表 2~3、图 3~4。

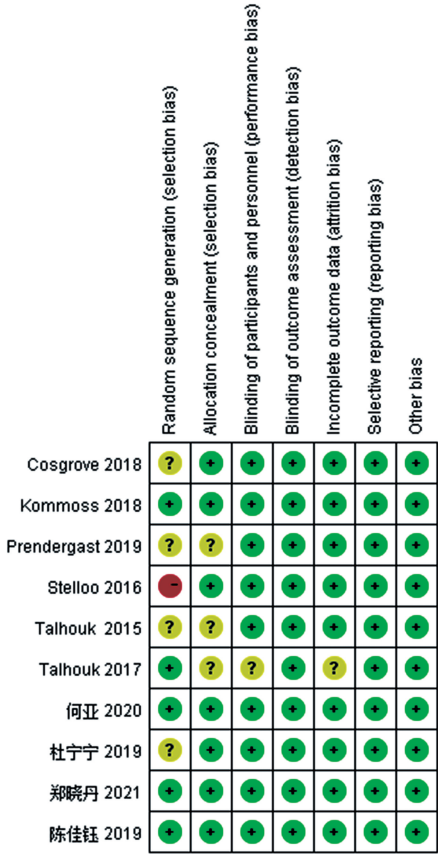


图 2 纳入文献偏倚风险图

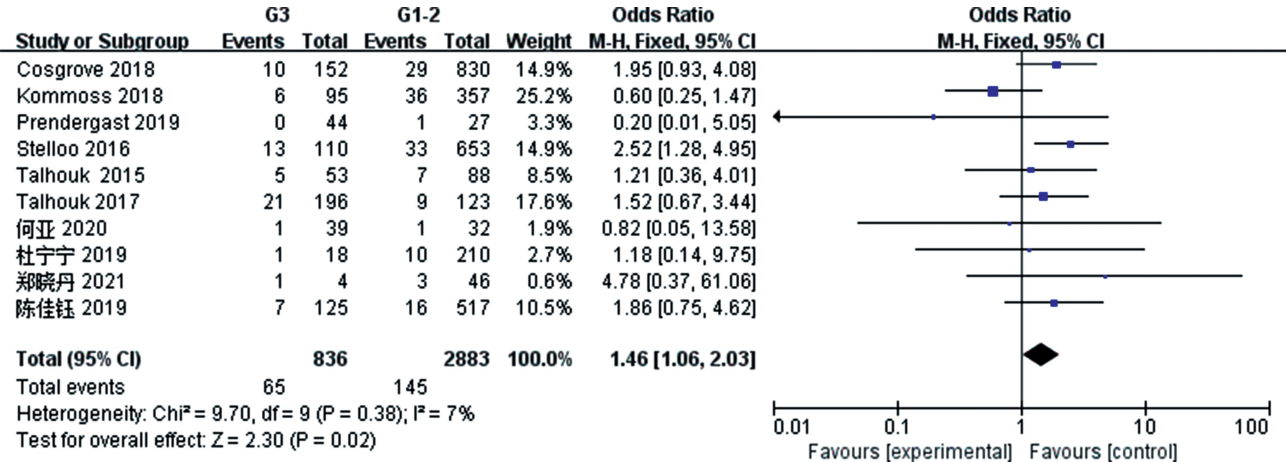


图 3 POLE 突变型与子宫内膜癌分级关系的森林图

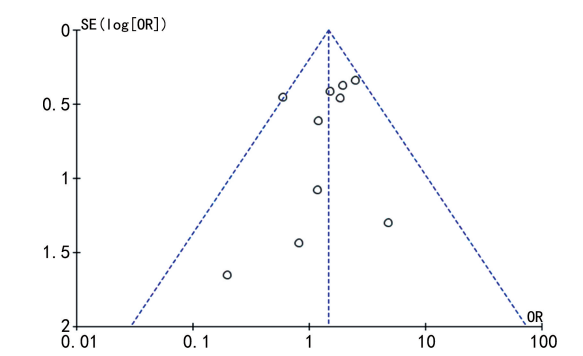


图 4 POLE 突变型与子宫内膜癌分级关系的漏斗图

2.4 子宫内膜癌 TCGA 分子分型与患者临床分期关系 共有 8 篇文献^[5-9,12-14]统计了患者临床分期,150 例 POLE 患者中,Ⅰ期 131 例,Ⅱ~Ⅳ期 19 例;814 例 MSI-H 患者中,Ⅰ期 604 例,Ⅱ~Ⅳ期 210 例;1 271

例 CN-L 患者中,Ⅰ期 1 026 例,Ⅱ~Ⅳ期 245 例;428 例 CN-H 患者中,Ⅰ期 251 例,Ⅱ~Ⅳ期 177 例。FIGO Ⅱ~Ⅳ期与 FIGO Ⅰ期相比较,POLE 突变型 $OR=0.44(95\%CI\ 0.27\sim0.72)$,说明Ⅰ期子宫内膜癌患者更容易发生 POLE 突变;MS-HI 型 $OR=1.12(95\%CI\ 0.92\sim1.37)$,差异无统计学意义;CN-L 型 $OR=0.51(95\%CI\ 0.36\sim0.74)$,说明Ⅰ期子宫内膜癌患者更容易发生低拷贝数变异;CN-H 型 $OR=2.81(95\%CI\ 2.23\sim3.53)$,说明Ⅱ~Ⅳ期患者更容易发生高拷贝数变异。对 CN-H 型分析时发现漏斗图不对称,可能与纳入患者选取不一致有关,其余对比组漏斗图基本对称,发表偏倚较小。见表 2~3、图 5~6。

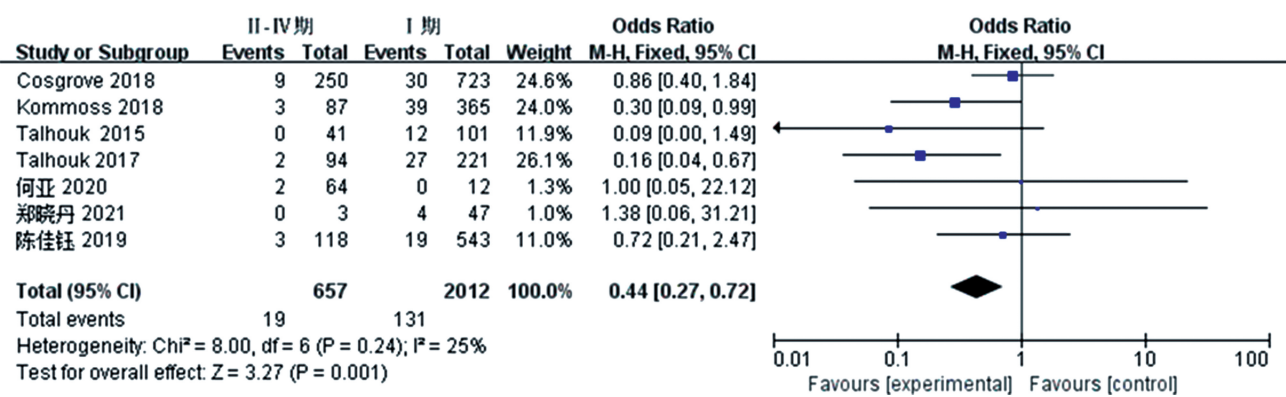


图 5 POLE 突变型与子宫内膜癌分期关系的森林图

表 2 TCGA 分子分型与 FIGO 分级和分期关系的 meta 分析结果

分子分型	FIGO 分级				临床分期			
	OR(95%CI)	P	I²(%)	效应模式	OR(95%CI)	P	I²(%)	效应模式
POLE EDM	1.46(1.06~2.03)	0.02	7	固定	0.44(0.27~0.72)	≤0.05	34	固定
MSI-H	1.42(1.16~1.74)	≤0.05	56	随机	1.12(0.92~1.37)	0.25	9	固定
CN-L	0.20(0.14~0.29)	≤0.05	69	随机	0.51(0.36~0.74)	≤0.05	62	随机
CN-H	9.62(4.61~16.67)	≤0.05	75	随机	2.81(2.23~3.53)	≤0.05	75	随机

表 3 TCGA 分子亚型在不同 FIGO 分级和分期的分布情况[n(%)]

项目	合计	POLE EDM	MSI-H	CN-L	CN-H
FIGO 分级					
G1~2	2 903(77.23)	145(69.05)	809(76.83)	1 744(89.30)	205(38.18)
G3	856(22.77)	65(30.95)	244(23.17)	209(10.70)	332(61.82)
P		0.002	0.030	0.000	0.000
临床分期					
Ⅰ期	2 012(75.55)	131(87.33)	604(74.20)	1 026(80.72)	251(58.65)
Ⅱ~Ⅳ	651(24.45)	19(12.66)	210(25.80)	245(19.28)	177(41.35)
P		0.000	0.024	0.000	0.000

注:文献 7 中无 4 种分子亚型 FIGO 分级和分期数据,其他纳入文章中存在的不完整数据在本表中未进行统计。

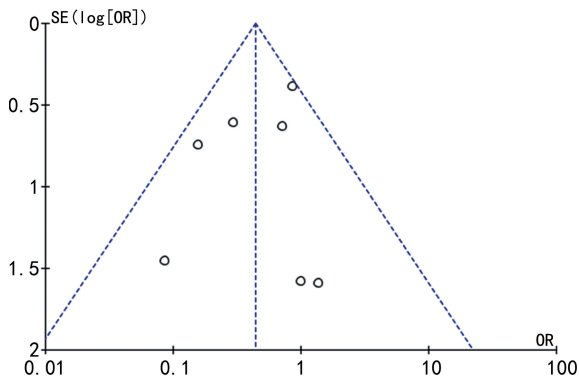


图 6 POLE 突变型与子宫内膜癌分期关系的漏斗图

3 讨论

子宫内膜癌分级和分期是患者手术方式及术后辅助治疗的重要依据。2019 年 3 月,来自西班牙巴塞罗那自治大学的病理学家提出对 2009 年 FIGO 子宫内膜癌分期重新进行修订,修订指出,可结合免疫组织化学(错配修复蛋白和 p53)及 POLE 外切酶测序进行分子分期^[15-16]。

有研究显示,12.1%的 G3 级子宫内膜癌患者伴有 POLE 突变,此类患者预后并不比 G1~2 级差,这为 G3 级子宫内膜癌患者临床治疗有重要提示,如果按 G3 级治疗会造成过度治疗^[17]。另外有学者对已发表研究中 2 715 例患者进行统计,发现 POLE 突变亚型接收术后辅助治疗率为 51.2%,仅次于预后最差的 CN-H 型(58.8%),这可能和 POLE 突变型通常表现为高级别有关^[18]。本研究结果提示,G3 级和 I 期子宫内膜癌患者更容易发生 POLE 突变。因此,当 G3 级子宫内膜癌患者伴有 POLE 突变时,不应该归为高风险人群,I~II 期患者伴有 POLE 突变也应归为低风险人群。

MSI 现象存在于多种肿瘤疾病,可以帮助 Lynch 综合征的诊断。本研究结果提示 G3 级子宫内膜癌患者更容易发生 MSI,FIGO II~IV 期与 FIGO I 期比较差异无统计学意义。MSI-H 亚组预后处于 POLE 突变和高拷贝数型之间,有研究显示 G1~2 级 MSI 子宫内膜癌是预后不良的信号,但 G3 级 MSI 子宫内膜癌预后较好^[19]。STELLOO 等^[10]指出,无论是否伴有其他不良临床病理因素,FIGO I 期伴 MSI 患者都处于中危组。

低拷贝数型是最常见的分子亚型,该亚型主要为低中级别的子宫内膜样癌,其预后中等。本研究结果提示,G1~2 级和 I 期子宫内膜癌患者更容易发生低拷贝数变异。有研究者提出,G3 级子宫内膜样癌患者分子分型为 CN-L 者预后比 MSI 差^[10]。I 期子宫内膜癌伴有 CN-L 属于中低危组,但目前并没有研究提示 II~IV 期患者伴有 CN-L 属于低危组,这说明低

拷贝数型并不能准确预测患者预后,还需要结合其他临床特征。

高拷贝数型在 4 种分子亚型中预后最差,占据病死率的 50%~70%^[3,5,8-9]。本研究结果提示 G3 级和 II~IV 期子宫内膜癌患者更容易发生高拷贝数变异,与两者关系也最显著(OR 分别为 9.62 和 2.81)。实际上,G1~2 级和 I 期子宫内膜癌患者伴有 CN-H 也应归为中高危组。透明细胞癌中 CN-L 达到 40%,预后比 G3 级更差^[20]。

子宫内膜癌 TCGA 分子分型结合组织形态学分型,已成为临床趋势。本研究对 TCGA 分子分型与 FIGO 分级和分期的关系进行评估,发现分子分型与 FIGO 分级和分期存在不一致的现象,高分化的子宫内膜癌预后较差,但是更容易发生 POLE 突变。以往 TCGA 分子分型与子宫内膜癌预后和临床病理特征相关研究多为回顾性研究,分子分型为患者辅助治疗和指导预后提供依据,更加精准地应用于临床,还需前瞻性实验和临床实践去探索。

参考文献

[1] 鄢明蓉,张竹. 子宫内膜癌流行病学及发病因素[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2011,27(11): 808-811.

[2] 张慧聪,路会侠. 基于生物信息学方法分析 CC-NB2 在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 现代医药卫生,2023,39(7):1109-1116.

[3] KANDOTH C, SCHULTZ N, CHERNIACK AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. Nature,2013,497(7447):67-73.

[4] 谢玲玲,林荣春.《2020 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(4):333-339.

[5] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers[J]. Br J Cancer,2015,113:299-310.

[6] COSGROVE C M, TRITCHLER D L, COHN D E, et al. An NRG oncology/GOG study of molecular classification for risk, prediction in endometrioid endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol,2018,148(1):174-180.

[7] PRENDERGAST E N, HOLMAN L L, LIU A Y, et al. Comprehensive genomic profiling of recurrent endometrial cancer: Implications for selection of systemic therapy[J]. Gynecol Oncol,

2019,154(3):461-466.

[8] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer[J]. *Cancer*, 2017, 123(5):802-813.

[9] KOMMOSS S, MCCONECHY M K, KOMMOSS F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(5):1180-1188.

[10] STELLOO E, NOUT R A, OSSE E M, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the POR-TEC cohorts[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16):4215-4224.

[11] 杜宁宁, 刘岩, 任彩霞, 等. 癌症基因组图谱子宫内膜癌分子分型在子宫内膜样癌中的临床应用探索[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(8):596-603.

[12] 郑晓丹, 黄受方, 岳冰, 等. 子宫内膜癌的临床病理分子亚型分析及文献复习[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(5):337-343.

[13] 陈佳钰. 662 例子宫内膜癌分子分型临床分析[D]. 济南: 山东大学, 2019.

[14] 何亚. 分子分型在子宫内膜癌中的应用价值[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.

[15] MAHESHWARI A, GUPTA S, PRAT J. A proposal for updating the staging of endometrial cancer[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145(2):245-252.

[16] VAN DEN HEERIK ASVM, HOREWEG N, BOER S M D, et al. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: Radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(4):594-604.

[17] BOSSE T, NOUT R A, MCALPINE J N, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(5):561-568.

[18] ALEXA M, HASENBURG A, BATTISTA M J. The TCGA molecular classification of endometrial cancer and its possible impact on adjuvant treatment decisions[J]. *Cancers*, 2021, 13(6):1478.

[19] MORONEY M R, DAVIES K D, WILBERGER A C, et al. Molecular markers in recurrent stage I, grade 1 endometrioid endometrial cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153:517-520.

[20] TRAVAGLINO A, RAFFONE A, MASCOLO M, et al. Clear cell endometrial carcinoma and the TCGA classification[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2):336-338.

(收稿日期:2023-05-11 修回日期:2023-10-26)

(上接第 99 页)

aling the index humeral shaft nonunion; risk factors for development of a recalcitrant nonunion in 125 patients[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(5):375-380.

[32] BHANDARI M, DEVEREAUX P J, MCKEE M D, et al. Compression plating versus intramedullary nailing of humeral shaft fractures: A meta-analysis[J]. *Acta Orthopaedica*, 2006, 77(2):279-284.

[33] CHENG H R, LIN J. Prospective randomized comparative study of antegrade and retrograde locked nailing for middle humeral shaft fracture[J]. *J Trauma*, 2008, 65(1):94-102.

[34] LIN J, SHEN P W, HOU S M. Complications of locked nailing in humeral shaft fractures[J]. *J Trauma*, 2003, 54(5):943-949.

[35] GRADL G, DIETZE A, KÄÄBM. Is locking nailing of humeral head fractures superior to locking plate fixation? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2009, 467(11):2986-2993.

(收稿日期:2023-05-25 修回日期:2023-10-09)