

子宫内膜癌分子分型相关的研究进展

李莹花, 祖菲娅·艾力*

新疆医科大学第一附属医院妇科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月22日

摘要

子宫内膜癌是常见的妇科肿瘤之一, 分子生物学特征是肿瘤发生机制及治疗方法的研究热点, 子宫内膜癌分子分型的提出为患者诊断、治疗及预后判断提供了有力依据。它的改良方法主要有前瞻性分子危险分类法(Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer, ProMisE)和Tans-PORTEC分型, 这两种改良方法在临床工作中较为实用, 患者通过分子分型可获得个体化的综合治疗方案。本文就分子分型相关的研究进展等进行综述。

关键词

子宫内膜癌, 分子分型, 精准治疗

Research Progress on Molecular Typing of Endometrial Carcinoma

Yinghua Li, Zufeyia·Aili*

Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 19th, 2023; accepted: Feb. 14th, 2023; published: Feb. 22nd, 2023

Abstract

Endometrial carcinoma is one of the common gynecological tumors. Molecular biological characteristics are the research focus of tumorigenesis and treatment. The proposal of molecular classification of endometrial carcinoma provides a strong basis for diagnosis, treatment and prognosis of patients. Its improved methods are mainly prospective molecular risk classification (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer, ProMisE) and Tans-PORTEC typing. These two improved methods are more practical in clinical work, and individual comprehensive treatment

*通讯作者。

can be obtained by molecular typing. The research progress related to molecular typing is reviewed in this paper.

Keywords

Endometrial Carcinoma, Molecular Typing, Accurate Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)又被命名为子宫体癌, 是子宫内膜的恶性肿瘤, 也是一类异质性显著的恶性肿瘤。居于全球女性新发病例数第六[1]。既往子宫内膜癌的诊断与分型主要依靠临床与组织病理学, 应用广泛但对临床决策仍有不足, 随着越来越多人对分子生物学的研究, EC 的新型分类方式——分子分型[2]被提出且广为接受, 该分类方法在临床中更为实用。2020年3月NCCN提出了新的议题, 首次推荐将EC分子分型纳入到临床实践指南当中[3], 既往子宫内膜癌的治疗主要为临床治疗, 这一举措, 使得其临床治疗向靶向治疗转变, 为患者的个体化治疗提供了新的方式方法。本文通过对EC的分子分型相关的研究进展, 如临床意义及术后辅助治疗等作一综述。

2. 子宫内膜癌的分子分型方法

TCGA分子分型法: 美国癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)于2013年通过对373例子宫内膜癌样本进行测定, 了解其基因及分子特征, 这种研究不同于既往的研究方法, 其研究集中在样本的DNA基因组分析、基因变异的测定、微卫星不稳定(Microsatellite Instability, MSI)检测, 打破了传统的二分类方法, 分子遗传基因图谱由此开始, 新的分子分型应对策略也由此提出, 依据其各组的基本特征和生存质量及预后的关联性, 可将EC患者可分为4个亚型: 分别为pole超突变型、微卫星不稳定高突变型(MSI-H)、低拷贝数型(Copynumber Low, CNL)/微卫星稳定型(Microsatellites Table, MSS)和高拷贝数型(Copy Number High, CNH)/类浆液样型, 用于患者临床转归和复发风险评估[1]。TCGA最初只对子宫内膜样癌(Endometrial Endometrioid Carcinom, EEC)和子宫内膜浆液性癌(Serous Endometrial Cancer, SEC)适用, 最近, 通过研究发现该分类系统在临床少见的组织学类型也可适用。

2.1. POLE 超突变型

其特征是外切酶结构域突变, 主要是复发的POLE^{P286R}或POLE^{V411L}, 它的聚合酶主要在修复DNA损伤领域起效[4], 且它的体细胞基因拷贝数的增多是由于POLE基因变异, 此类型特征约占所有EC的7%~13% [5], 与其他亚型EC比较, 本型病人有着相比而言较长的疾患无进展无病生存期, 是预后最好的一类EC [6]。原因可能与肿瘤突变负荷较高、肿瘤表达蛋白(新抗原)数量增多及机体免疫反应增强有关。

2.2. 高突变型/微卫星不稳定型

这种类型主要是由于DNA错误修复蛋白(MMR)丢失导致的微卫星不稳定性[2]。指的是DNA复制过程中由于插入或缺失突变而导致其序列长度或碱基组成的变化。实际医疗工作中可通过检测四种MMR蛋白了解其功能及表达, 分别为: MLH1、MSH2、MSH6和PMS2。MLH1基因启动子甲基化, 可导致

MLH1 的表达缺失,而这恰好是使得 MMR 蛋白缺失的最常见的原因,在整个分子分型中占比 16%~29% [5],其主要特征为高突变负荷。该组在子宫内膜样腺癌中较为常见,与 G3, III-IV 期和阳性淋巴血管间质浸润(LVSI)相关。

2.3. 低拷贝数/微卫星稳定型

TP53 基因是抑癌基因的一种,通常在各种癌症中发生突变。基因的改变导致直接或间接受 p53 转录控制的各种基因的表达改变。这导致 DNA 损伤修复途径,细胞周期停滞,染色体重塑和细胞凋亡的功能障碍。人类肿瘤大多携带其突变。且 TP53 基因在不同种族中有不同的突变。该亚型主要由微卫星稳定的 EC 组成[2],这种类型的特点是低频突变,主要表达 TP53wt,约占所有 EC 的 38%~64% [5]。与其他亚型 EC 比较,高突变型/微卫星不稳定型与本型患者预后居中。

2.4. 高拷贝数/浆液样型

此类型约占所有 EC 的 4%~27% [4],该亚型中染色体拷贝数最高。组织学上,子宫内膜浆液性腺癌占比较高,约占 3/4。这型 EC 患者预后最差[5]。

在我国,北京大学人民医院妇产科进行了中国 EC 标本验证[7],发现 POLE 超突变型、MSI-H 型、CNL 型、CNH 型四种分型占比依次为 5%、17%、64%、15%,与文献报道占比略不相符。国内外研究结果差异可能与国外模式有关,是由于所选病例的组织学亚型和病例数存在偏差,具体数据有待更多中心、更多病例证实。

3. 改良的 TCGA 分子分型方法

TCGA 分子分型在研究病患临床结局、完善预防和治疗方法及识别癌症免疫治疗获益者等领域有重要的临床优势,TCGA 分子分型不易在临床上推广应用,因为其基因测序花费较高且等待结果周期较长,且该分类方法不适用于活检/刮片等标本,不能准确指导患者术前治疗,学者们在临床实践中不断探索提出不同的改良方案,以便其更经济,实施性更强,医疗单位便于接触到,目前主要包括 EC 前瞻性分子危险分类法(Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer, ProMisE) [8] [9] [10] [11] [12] 和 Tans-PORTEC 分型[13] [14] (Post Operative Radiation Therapy for EC)。

3.1. ProMisE 分类系统

即主动分子风险分类法,2015年,Stelloo 团队[13]通过了解 p53IHC 与 MSI 免疫组化表达结果进行分类,若 IHC 结果无法确定 p53 类型时则通过基因测序方法判断其表达,当 MSI 结果阳性时,了解 MSI 状态可通过 PromegaMSI 检测系统与 MLH1IHC 联合检测。对于检测结果阴性,也就是未缺失 MLH1 蛋白的 EC 患者,先检测其其他三种 MMR 蛋白表达采用免疫组化方式,后采用基因测序方法了解 pole 的突变,最终将纳入的 116 例 EC 患者分为 4 个分子亚组: p53 突变组(39 例, 34%)、MSI 组(19 例, 16%)、POLE 突变组(14 例, 12%)和非特异性分子谱组(No Specific Molecular Profile, NSMP) (44 例, 38%)。虽然这种改进方法得到的最终结果与 TCGA 分类结果并不完全一致,但通过此改进方法得出的 4 条生存曲线与 TCGA 相似。这种分型方法在适用范围仍有缺陷,当肿瘤发生多种分子学改变时并不适用,2015 年 Talhouk 等[9]更好地改进了前述检测方式和流程,其队伍采取免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)结合基因组测序的模式,将 EC 共分为 4 个亚组:错配修复缺陷(Mismatch Repair-Deficient, MMR-D)亚组,聚合酶- ϵ 核酸外切酶突变(Polymerase-Epsilon Exonuclease Domain Mutations, POLE EDM)亚组、p53 突变型(p53 abnormal, p53 abn)亚组和 p53 野生型(p53 wild type, p53wt)亚组,他们与 TCGA 分型部分对应,但并未全部一致。

ProMisE 分子分类法先用 MMR 蛋白识别 MMR-D 亚群, 再测定 POLE 突变基因分出 POLE EDM 型别, 最终使用 p53 IHC 识别出 p53abn 和 p53wt。假使病例显示为无特定改变, 则不采取分类, 而那种有一个或不低于一个表达了异常的病例则依据初次显现的阳性检测结果进行划分。ProMisE 分子分型方法主要用于甲醛溶液固定和石蜡包埋的组织切片。其科学可行, 包括我国在内的许多组织病理学实验室都可以进行这些对 EC 进行准确分子分型的试验[8] [9]。2018 年 Kommoss 等[10]深入证明了 ProMisE 分类模型的价值, 并且还证实了手术前诊断样本和手术之后样本的 ProMisE 结果高度相符(约为 91%)。在 EC 病患刮宫及术后子宫切除手术患者 Promise 分子分型的统一性也很高, 可以用来促进准确的手术治疗。

3.2. Tans-PORTEC 分型

2015 年, 欧洲研究者 Stelloo 等[13] [14]基于对 PORTEC-3 队列的回顾性分析, 基于关键分子特征创建了一个简化的高风险 EC 分型系统, 包括 p53 突变型(p53-mutant)、微卫星不稳定型(MSI)、POLE 校对区突变型(POLE proofreading-mutant)及无特定分子特征型(No Specific Molecular Profile, NSMP)四类, 大致对应于癌症基因组图谱分型中的高拷贝数型、高突变型, POLE 超突变型及低拷贝数型, 而后, Stelloo 等依靠 PORTEC-1 和 PORTEC-2 队列, 在初期 EC 患者中也采取该分型机制, 且整合了他们的病理及分子特质, 创建了 transPORTEC 分型。该分型根据病人的生存结局进行划分, 共分为三类: ① 患者预后较好组: 涵盖有 POLE 突变者, 或微卫星稳定、且无广泛淋巴管间隙浸润(Lymphovascular Space Invasion, LVSI)者; ② 预后一般组: 主要有微卫星不稳定或 CTNNB1 突变者; ③ 预后不良组: 主要包括 TP53 突变, L1CAM 表达大于 10%, 或存在广泛 LVSI 者。

Tans-PORTEC 分型方法实施时首先区别出 POLE 校对区突变型, 其次检测 MMR 蛋白表达, 最后通过识别 P53 IHC 情况, 来识别出 p53-mutant 和 NSMP。该分型体系更好的反映了 EC 患者的预后及生存质量, 相比较单纯基于分子分型特征的分类体系更适用[13], 但目前有学者提出了疑问, 当 POLE 发生突变时 MMR 基因或 p53 基因有无可能随之发生变化, 因此可影响后续分类[15], 该分类方法仍需进一步进行验证。

3.3. NGS 检测法

ProMisE 分类系统及 Tans-PORTEC 分型这两种分类方法均将免疫组化与第二代测序(Next-Generation Sequencing, NGS)等技术完成分子分型相结合, Jutta Huvila 等[16]进行了一项研究, 使用 FoundationOne CDX 下一代测序(NGS)小组对 60 例患者的 EC 样本进行分子分类, 与传统 ProMisE 分型的相似性达到了 98.1% (52/53, kappa = 0.97), 该方法无需行免疫组化检测其步骤及分类流程简单化, 但该方法仅行 NGS 检测是否可替代免疫组化方法进行检测仍需进行更深入的研究及判断。

4. 分子分型方法在临床治疗中的应用

手术后通常会予以辅助治疗, 减少癌症复发或扩散到其他部位的几率。大体上包含放化疗、免疫及激素治疗等。EC 分子分型除了具有 EC 预后指导意义外, 尚可与组织病理学分型等高危险因素相结合, 在一定程度上用于指导 EC 术后辅助治疗。以该分类系统为基础的术后辅助治疗方法在 2020 年被正式提出, 众多欧洲学会 EC 指南提出了基于该系统的术后辅助治疗方案, 但对于该分层中每一亚组的预后效果及最适合患者的诊治方案仍需进一步的判断。

4.1. 免疫治疗及靶向治疗

通过 TCGA 分子分型不难看出: 免疫疗法在 EC 患者中可能有适用人群, 尤其是 MSI-H 类型。2017 年 5 月, 基于 5 项临床试验的帕博利珠单抗治疗效果数据, 美国食品药品监督管理局(FDA)扩展了帕博利

珠单抗的使用范围, 可用于治疗 MSI-H 或 MMR-d 的无法通过手术切除或扩散性成人和儿童实体肿瘤。这是第 1 个 FDA 批准的针对肿瘤本身存在特定基因异常而不是特定异常组织学器官的药物类型。在妇科恶性肿瘤中, 帕博利珠单抗在 MSI-H/MMR-d 子宫内膜癌的治疗缓解率优于复发性或进展性内膜癌的标准化疗, 显示了良好的治疗效果, 目前已推荐其作为 MSI-H/MMR-d 复发性子宫内膜癌的治疗选择[17]。但关于免疫治疗是否可与其他辅助治疗方案联合, 及联合治疗后其适用人群的选择, 仍需更深入的研究探讨。p53 突变亚型的代表特征是存在 TP53 突变, 其常见的组织学类型是浆液性癌以及部分高级别子宫内膜样癌。Hashim 等[18]学者的子宫内膜样癌分级的 HER2 均为阴性(0 分), 而在 Ross 等[19]的研究中可见到部分高级别子宫内膜样癌出现 HER2 过表达, 2021 年, Buza [20]在 USCAP 年会上提出了子宫内膜浆液性癌 HER2 评分系统, 基于患者分子类型和特定分子谱的免疫靶向治疗将是未来重要的研究方向。但是, 仍需积累更多的研究数据, 相关机制的临床试验和探索仍需进行。

4.2. 放疗与化疗

有学者基于 PORTEC-3 研究[21], 分析了辅助化疗联合放疗相比单纯盆腔外放疗在高风险的子宫内膜癌病例的临床疗效, 得出结论: p53 突变型患者能从中受益, 通过化疗联合放射治疗, 该型别的预后生存期明显高于单纯放射治疗组, 在其他三种型别中未见明显的差异性。这也提示, 对 p53 突变型病术后是否可同时行放化疗治疗。与此相关研究大多为回顾性研究, 第 1 例前瞻性患者基于分子分型进行治疗的研究 PORTEC-4a [22] [23]正在进行中, 该研究以分子分型为基础, 进一步指导中高危 EC 患者的辅助治疗, 为每位患者提出准确治疗方案, 预计 2023 年会有研究结果。

4.3. 保留生育功能治疗

韩国学者[24]在研究子宫内膜癌分子分型在保留生育能力的管理中的预后意义时发现, 在 MMRd 型患者中, 若其采取了孕激素保守治疗方案, 不论其完全缓解率还是部分缓解率, 均明显低于 p53 野生型 (44.4% vs. 82.2%, $P = 0.018$), 错配修复状态可用作选择可从激素治疗中受益的患者的预测生物标志物, 近期另一项研究发现[25], MMRd 型患者并不意味着对保守治疗耐药, MMRd 似乎是内膜癌患者接受孕激素治疗复发的高度特异性预测指标。但以上实验样本量较小, 需要在更大规模的研究中得到验证。这提示我们, EC 分子分型可以被认为是生育治疗的基石, 我们需要建立一个决策系统, 结合临床病理和分子特征的综合研究, 以更准确地识别生育治疗候选者并准确评估患者预后。

4.4. RAINBO 研究

即 Refining Adjuvant Treatment in Endometrial Cancer Based on Molecular Features。RAINBO 试验项目 [26], 以 TransPORTEC 分子分型方法为基础, 是一项创新的实践定义计划, 包括三项针对患有高危 p53abn 子宫内膜癌、MMRD 子宫内膜癌和 NSMP 子宫内膜癌的女性新辅助治疗策略的随机临床试验, 以及一项针对 POLEmut 子宫内膜癌患者的降级治疗临床试验。在每项试验中, 肿瘤学结果、存活率、毒性和生活质量将被统一登记, 以便为总体研究计划提供资金。RAINBO 试验项目共包括 4 个临床试验[27]: 对浸润性 I-III 期子宫内膜癌患者进行的随机 III 期 p53abn-red 试验比较了辅助化放疗和单纯辅助化放疗两年。针对 II 期(淋巴血管侵犯(LVSI))或 III 期错配修复缺陷(MMRD)子宫内膜癌的妇女进行的随机 III 期 MMRD-GREEN 试验, 将 1 年的辅助放射治疗与同期和辅助性 Durvalumab 与单纯放射治疗进行比较。NSMP-Orange 随机 III 期试验是一项针对雌激素受体阳性的 II 期(有 LVSI)或 III 期无特殊分子图谱(NSMP)子宫内膜癌的妇女的降级治疗试验, 将放疗后再用孕激素治疗 2 年与辅助化疗进行比较。POLEmut-Blue 试验是一项 II 期试验, 对于低风险疾病不进行辅助治疗, 对于高风险疾病不进行辅助治疗或单纯放射治

疗, 我们不难从中看出, RAINBO 试验项目是对 EC 患者进行分层治疗, 该治疗模式基于分子分型的相关研究, 其涵盖多种治疗方式及手段且为前瞻性研究, 可为后续临床治疗提供参考。

5. 小结

TCGA 分子分型由传统的组织病理学分型衍生而来, 子宫内膜癌研究迈向分子时代, TCGA 的提出在解释分子生物学方面发挥了重要作用, 在 EC 患者的临床预后, 治疗方案的选择中做出了贡献。但现阶段研究还不够深入, 该领域还有很多问题需要进一步研究。例如, 是否有更实用有效的分型方法与分子分型方法相结合; 此外, 现阶段研究大多为回顾性, 实际工作中还需要更多的临床试验来筛选出不同辅助治疗的受益者, 高危患者目前仍无更加具体有效的治疗办法; 我们查阅到的文献, 其纳入病例主要集中在西方国家, 中国人具有特定的遗传背景, 中国患者的分子亚型比例与国外不同。要扩展和完善这个分子分类系统, 我们需要总结自己的数据从而让临床医生为每个患者制定个性化和全面的治疗方案, 塑造子宫内膜癌研究和管理的未来。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Barbari, S.R. and Shcherbakova, P.V. (2017) Replicative DNA Polymerase Defects in Human Cancers: Consequences, Mechanisms, and Implications for Therapy. *DNA Repair (Amst)*, **56**, 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.06.003>
- [3] 谢玲玲, 林荣春, 林仲秋. 《2020NCCN 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.
- [4] Urick, M.E. and Bell, D.W. (2019) Clinical Actionability of Molecular Targets in Endometrial Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 510-521. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0177-x>
- [5] Hussein, Y.R. and Soslow, R.A. (2018) Molecular Insights into the Classification of High-Grade Endometrial Carcinoma. *Pathology*, **50**, 151-161. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.010>
- [6] 赵路阳, 戴一博, 李立伟, 等. TCGA 分子分型在子宫内膜癌中的应用及其临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(10): 697-704.
- [7] Talhouk, A., Hoang, L.N., Mcconechy, M.K., *et al.* (2016) Molecular Classification of Endometrial Carcinoma on Diagnostic Specimens Is Highly Concordant with Final Hysterectomy: Earlier Prognostic Information to Guide Treatment. *Gynecologic Oncology*, **143**, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.090>
- [8] Talhouk, A., Mcconechy, M.K., Leung, S., *et al.* (2015) A Clinically Applicable Molecular-Based Classification for Endometrial Cancers. *British Journal of Cancer*, **113**, 299-310. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.190>
- [9] Talhouk, A., Mcconechy, M.K., Leung, S., *et al.* (2017) Confirmation of ProMisE: A Simple, Genomics-Based Clinical Classifier for Endometrial Cancer. *Cancer*, **123**, 802-813. <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>
- [10] Kommos, S., Mcconechy, M.K., Kommos, F., *et al.* (2018) Final Validation of the ProMisE Molecular Classifier for Endometrial Carcinoma in a Large Population-Based Case Series. *Annals of Oncology*, **29**, 1180-1188. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>
- [11] Proctor, L., Pradhan, M., Leung, S., *et al.* (2017) Assessment of DNA Ploidy in the ProMisE Molecular Subgroups of Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology*, **146**, 596-602. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.020>
- [12] McAlpine, J., Leon-Castillo, A. and Bosse, T. (2018) The Rise of a Novel Classification System for Endometrial Carcinoma; Integration of Molecular Subclasses. *The Journal of Pathology*, **244**, 538-549. <https://doi.org/10.1002/path.5034>
- [13] Stelloo, E., Nout, R.A., Osse, E.M., *et al.* (2016) Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Earlystage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4215-4224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>
- [14] Stelloo, E., Bosse, T., Nout, R.A., *et al.* (2015) Refining Prognosis and Identifying Targetable Pathways for High-Risk Endometrial Cancer: A TransPORTEC Initiative. *Modern Pathology*, **28**, 836-844. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.43>

- [15] Ma, X., Dong, L., Liu, X., Ou, K. and Yang, L. (2022) *POLE/POLD1* Mutation and Tumor Immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 216. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02422-1>
- [16] Huvila, J., Orte, K., Vainio, P., et al. (2021) Molecular Subtype Diagnosis of Endometrial Carcinoma: Comparison of the Next-Generation Sequencing Panel and Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer Classifier. *Human Pathology*, **111**, 98-109. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.02.006>
- [17] Koh, W.J., Abu-Rustum, N.R., Bean, S., et al. (2018) Uterine Neoplasms, Version 1. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16**, 170-199. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0006>
- [18] Hashim, M., Tizen, N.M.S., et al. (2021) A Study of HER2 Expression in Endometrial Carcinoma: A Single Centre Experience. *The Pan African Medical Journal*, **38**, Article 200. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.200.19978>
- [19] Ross, D.S., Devereaux, K.A., Jin, C., et al. (2022) Histopathologic Features and Molecular Genetic Landscape of HER2-Amplified Endometrial Carcinomas. *Modern Pathology*, **35**, 962-971. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00997-2>
- [20] Buza, N. (2021) HER2 Testing and Reporting in Endometrial Serous Carcinoma: Practical Recommendations for HER2 Immunohistochemistry and Fluorescent *In Situ* Hybridization: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *International Journal of Gynecological Pathology*, **40**, 17-23. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000711>
- [21] de Boer, S.M., Powell, M.E., Mileskin, L., et al. (2019) Adjuvant Chemoradiotherapy versus Radiotherapy Alone in Women with High-Risk Endometrial Cancer (PORTEC-3): Patterns of Recurrence and Post-Hoc Survival Analysis of a Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 1273-1285. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30395-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30395-X)
- [22] van den Heerik, A., Horeweg, N., Nout, R.A., et al. (2020) PORTEC-4a: International Randomized Trial of Molecular Profile-Based Adjuvant Treatment for Women with High-Intermediate Risk Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **30**, 2002-2007. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001929>
- [23] Wortman, B.G., Bosse, T., Nout, R.A., et al. (2018) Molecular-Integrated Risk Profile to Determine Adjuvant Radiotherapy in Endometrial Cancer: Evaluation of the Pilot Phase of the PORTEC-4a Trial. *Gynecologic Oncology*, **151**, 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.07.020>
- [24] Chung, Y.S., Woo, H.Y., Lee, J.Y., et al. (2021) Mismatch Repair Status Influences Response to Fertility-Sparing Treatment of Endometrial Cancer. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **224**, 370.e1-370.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.003>
- [25] Raffone, A., Catena, U., Travaglino, A., et al. (2021) Mismatch Repair-Deficiency Specifically Predicts Recurrence of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Carcinoma after Conservative Treatment: A Multi-Center Study. *Gynecologic Oncology*, **161**, 795-801. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.03.029>
- [26] RAINBO Research Consortium (2022) Refining Adjuvant Treatment in Endometrial Cancer Based on Molecular Features: The RAINBO Clinical Trial Program. *International Journal of Gynecological Cancer*, **33**, 109-117. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004039>
- [27] Jamieson, A., Bosse, T. and McAlpine, J.N. (2021) The Emerging Role of Molecular Pathology in Directing the Systemic Treatment of Endometrial Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **13**, 1-14. <https://doi.org/10.1177/17588359211035959>