

子宫内膜癌从组织学到分子分型的发展过程

侯筱茹, 马彩玲

新疆医科大学第一附属医院妇科中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月8日; 录用日期: 2024年4月1日; 发布日期: 2024年4月9日

摘要

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, 随着未来发病数的连年上升以及死亡率回升, 子宫内膜癌带来的疾病负担不容忽视。随着基因检测的发展, 肿瘤的分子特性是疾病精准诊治和判断预后的重要指标物。本文回顾了EC从组织学病理分型到分子分型的发展过程, 并从分子分型对预后的判断价值等方面进行综述, 以期为EC的临床个体化精准治疗、疗效预测及预后评估提供有价值的信息。但是, 分子分型应用于临床尚需继续深入及大量探究。

关键词

子宫内膜癌, 子宫内膜恶性肿瘤, 分子分型

The Development Process of Endometrial Cancer from Tissue to Molecular Typing

Xiaoru Hou, Cailing Ma

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

Received: Mar. 8th, 2024; accepted: Apr. 1st, 2024; published: Apr. 9th, 2024

Abstract

Endometrial cancer (EC), also named as uterine body cancer, is a malignant tumor of the endometrial lining. With the increase in the number of cases and the rise in mortality in the future, the disease burden brought by endometrial cancer cannot be ignored. With the development of genetic detection, the molecular characteristics of tumors are important indicators for accurate diagnosis and treatment of diseases and prognosis. This article reviewed the development of EC from histological and pathological typing to molecular typing, and analyzed the value of molecular typing for prognosis. The expectation can provide valuable information for clinical individualized accurate treatment, therapeutic effect prediction and prognosis evaluation of EC. However, the

application of molecular typing in clinical practice still needs to be further explored.

Keywords

Endometrial Carcinoma, Endometrial Malignancy, Molecular Typing

Copyright © 2024 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。到 2020 年, 全球子宫内膜癌新发病例已突破 41.7 万[1]。在中国, 2020 年与 EC 相关的新发病例有 81,964 例, 死亡病例 16,607 例, 早期诊断和治疗的 EC 患者的 5 年生存率大于 95% [2]。据预测, 未来中国内膜癌发病率持续上升, 2030 年将突破 13 万, 死亡率也会轻度上升。随着未来发病数的连年上升以及死亡率回升, 子宫内膜癌带来的疾病负担不容忽视[3]。随着基因检测发展, 肿瘤分子特性是疾病精准诊治和判断预后的重要指标物。国内专家共识也建议, 在子宫内膜癌的病理报告、风险评估、诊疗流程中加入 TCGA 分子特征。本文回顾了 EC 从组织学病理分型到分子分型的发展过程, 并从分子分型对预后的判断价值等方面进行综述, 以期 EC 的临床个体化精准治疗、疗效预测及预后评估提供有价值的信息。但是, 分子分型应用于临床尚需继续深入及大量的探究。

2. 分子分型发展过程

2.1. 初始“二元论”

1983 年 Bokhman 提出的“二元论”, 主要有两型: I 型以子宫内膜样癌为主, 预后好; II 型以浆液性癌和透明细胞癌为主, 预后差[4]。以往组织病理分型一般被作为 EC 治疗的“金标准”, 但大量研究发现尚存较多不足之处。肿瘤异质性复杂多变, 逐渐出现了与组织病理学分期的可重复性差和容易误诊的弊端, 制定治疗方案难度大。小部分肿瘤不能明确分为 I 型或 II 型, 如透明细胞癌被分为 II 型, 个别病例预后好且复发率低, 并无 TP53 的突变[5]。仅分两型无法完全阐明子宫内膜癌恶性病变的本质, 对于评估患者风险及指导治疗有缺陷。因此, 尚需准确且细致分类方法。

2.2. 2013 年癌症基因组图谱(The cancer genome atlas, TCGA)

经过很多项研究的进展, 2013 年 TCGA 研究阐明, 约 1/5 的高级别子宫内膜样癌生物学行为与浆液性癌类似, 二分法有不足, 并提出 4 个分子亚型, 彻底颠覆了子宫内膜癌传统风险分层和预后模式[6]。即 POLE 超突变、MSI-H、CN-L、CN-H4 型, 其中 POLE 预后最好, CN-H 预后最差[7]。新分型为 EC 精准化治疗提供新理念, 填补了低可重复性, 但 Raffone 等研究发现, 分型中并未包含癌肉瘤、未分化癌等类型, 且需基因组测序, 代价大, 程序繁, 要求高, 无法在术前分型, 应用受限[8]。

2.3. ProMisE 分型和 TransPORTEC 分型

因此, 2015 年全新的改良方法应运而生, 有学者提出 ProMisE 和 TransPORTEC 分型。其不仅与 TCGA 有近似的一致率, 且可操作性强, 花费低, 使 TCGA 分型真正应用于临床。

2.3.1. ProMisE 分类系统

是由 Talhouk 等研究团队基于 TCGA 数据及 152 例 EC 的队列研究, 主要采用免疫组化的方式, 适用于石蜡、甲醛封存的标本[9], 利用免疫组织化学染色(immunohistochemistry, IHC)和技术检测错配修复(MMR)蛋白及 p53 蛋白, 替代微卫星不稳定状态聚合酶链反应检测和体细胞拷贝分析, 对林奇综合征早期的诊断具有一定的帮助。利用二代测序技术检测 POLE 核酸外切酶基因第 9~14 号外显子区域, 将 EC 划分为错配修复缺陷型(MMR-D)、POLE 核酸外切酶域突变型(POLE EDM)、p53 突变型(p53-abn)和 p53 野生型(p53-wt)共 4 种不同预后的亚型。有研究发现与 TCGA 分型有近乎相同的生存曲线[10], 普通患者接受度高。同时, 将生物相关的分子信息整合到 EC 诊断中为分子次类别特定的治疗分层提供了机会。根据临床情况, 这些综合信息可能为术前治疗(淋巴结切除术是或否)、术后治疗(辅助治疗是或否)提供信息。此外, 还可能携带信息, 可用于在复发或转移治疗中的监测建议或定向治疗选择。但也有不足: 1) 分类缺乏特异指标。对一种 EC 有多突变时, 如何分类存在争议。2) 未发现可代替 POLE EDM 的测序蛋白分子, 均为国外研究, 其是否符合中国人遗传规律不可得知。3) 各亚组间组织学类型和生物学特点间关系无明确研究结论, 未来指导手术方式和术后辅助治疗方法选择上还需更多试验证明[11]。

2.3.2. TransPORTEC 分型

2015 年 Ellen Stelloo 研究团队基于 116 例高风险 EC 的 TransPORTEC 分型研究中, 采用 Sanger 测序检测 POLE Exon 9 & 13, IHC 检测 TP53, 以及 PCR-CE 方法检测微卫星不稳定性, 将 EC 分为 POLE 突变、MSI-H (微卫星高度不稳定型)和 TP53 突变以及 NSMP (无突变)型 4 个不同预后的组别。其中 POLE 突变型与 MSI-H 型预后最佳[12]。De Boer SM, Powell ME 等人发布一组临床试验数据, 无论何种组织学类型, POLE EDM 亚组均有良好的无进展生存期(PFS), P53 野生型辅以化疗能显著改善 PFS, 降级治疗可行, 建议纳入低危组, 但 P53 突变型, 无论怎样也应补充治疗[13]。

2.4. 2020 年, NCCN 指南

首次把分子分型纳入其中, 在 1 期内膜样腺癌患者中引入了高 - 中危组定义, 详细推荐术后对应治疗手段。对 2 期不再着重根据分化程度选择辅助治疗。3~4 期术后治疗方式主要推荐全身化疗±外照射放疗±阴道近距离放疗。新增分子分型检测流程及推荐原则。推荐广泛进行 MMR 蛋白/MSI 检测。对于有明显家族史的患者, 应行遗传咨询和检测。对于转移或复发患者, 可行 NTRK 基因融合检测[14] [15]。

有研究表明, 在内膜癌中, 不同的病理类型中仍可有同样的分子特征。以往认为高度恶性病变的分子学并不是全是高拷贝型, 也显示出组织学诊断缺点[16]。高达 30% 患者有用靶向药物的潜在获益。对晚期、复发、转移的患者, 除传统药物外, 免疫治疗药物是最有希望的靶向药物, 这些患者预后极差, 因此, 国内外学者高度重视, 分子分型的理念快速传播开来[17]。

2.5. 欧洲妇科肿瘤(ESGO)、放射肿瘤(ESTRO)、病理(ESP)、内科肿瘤学会(ESMO)、第二版 NCCN 指南、2023 年 FIGO 新分期对于分子分型更新部分内容

国外多个肿瘤学会都将分子分型加入到 EC 的分层管理。2022 年 ESMO 优化了风险分层, 制定了相关辅助治疗方法, 分为: 低、中、中高、高危组, 建议按此分组进行治疗和随访[18] [19]。目前, 共识暂未统一风险分层, 对应辅助治疗方式选择标准未统一, 实际操作性较差。2023 年更新的第二版 NCCN 指南[20]。解读对比这之前文章中风险分层的标准及辅助治疗策略的选择要点, 并阐述指南间的相同和异同点。2023 FIGO 新分期强调“组织病理 + 分子分型整合诊断”。加入了 LVSI 和“肿瘤在淋巴结转移灶内的细胞数量”两个指标, 据此对临床分期进行精准分层[21] [22]。2023 年 FIGO 公布了新的分期系统, 全面整合分子分型[23], 对子宫内癌术前进行分层、判断辅助治疗方式、预后判断和长期随访将成为必

要趋势[6]。将疾病从宏观形态学转向以分子特征为基础的微观分类体系。它使子宫内膜癌的可靠分类成为可能,将对临床工作带来全面而深刻的变化,也使得临床上可以对同样的肿瘤,但分子基因特征不同,进行不同的临床思维和处理。将分子分型整合入诊断,作为独立的预后影响因素,可以避免过度治疗或及时补充治疗改善预后。据报道,约33%的患者 POLE 突变可能因接受辅助放疗和化疗或不接受化疗而过度治疗,临床疗效不明,42%的患者被回顾性调查后承认患有 p53abn 的患者治疗少于现行指南所建议的治疗,这可能是造成不良后果的原因[24]。因此,得到业界人士高度重视,使之被快速推广[16]。

3. 分子分型临床应用价值

3.1. 手术治疗方式的选择

早期 EC 研究表明推荐腹腔镜治疗子宫内膜癌,但仍有大量研究结果表明腹腔镜根治术复发率大于开腹根治术,目前尚无明确定论,表示分子分型可对术式有指导作用,术前活检做分子分型有助于进一步划分风险分层,从而指导判断预后,选择更合理的手术方式。研究表明,活检标本和手术后整体标本的 TCGA 分子分型吻合度远高于组织病理学诊断[25]。

3.2. 保育治疗与分子分型相关联系

目前认为,无特殊分子特征(NSMP)、POLEmut 亚型患者适合保守治疗,是孕激素治疗的最佳获益者[26] [27] [28]。MMRd 型患者对孕激素治疗效果较差。对于有具体生育意愿的患有 EC 的女性,在不典型增生或 1 级子宫内膜癌且无子宫肌层浸润且无遗传危险因素的情况下,器官保留是合理的。子宫切除术后 IA 期 EC 患者的生存率与药物治疗保留生育力后的生存率相当[29]。此外,即便在治疗失败的情况下,随后的疾病进展很少见,通常是分化良好的(G1),局限于子宫内膜,因此仍然可以通过明确的手术治疗治愈[30]。

必须始终为患者提供全子宫切除术,治愈率几乎达到 100%。如果患者出于特定的生育愿望而要求保留生育能力,则患者应去看生殖医学专家,了解其怀孕和生育的机会。必须澄清的是,即使具有肿瘤学确定性,也存在潜在的致命风险,并且最终可能不会发生妊娠。如果治疗失败、复发或完成计划生育,患者在权衡风险因素和收益之后,必须同意接受仔细检查并进行最终子宫切除术[31] [32]。

德罗科等人。最近在系统评价和荟萃分析中显示,与醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮或 GnRH 激动剂相比,LNG-IUD 具有最高的妊娠率(63.1%)、最低的流产率(17.4%)和最高的活产率(80.8%) [33]。对于治疗的持续时间没有统一的建议,但众所周知,维持治疗可以降低复发率。因此,建议持续激素治疗直至实现生育。

目前推荐的具有以下基本特征的患者考虑保育治疗:1 级、无肌层浸润、无遗传因素、p53wt、L1CAM 阴性[18]。一些研究还表明,可能将早期 EC 分期 IA 2 级的患者纳入考虑保留生育能力的范围。然而,基于有限的的数据以及由于 PAI-1 水平较高而导致妊娠失败可能与较高等级相关的认识,这一建议不属于当前指南的一部分。这里需要更大规模的研究和随机临床试验来支持肿瘤学安全性,以便推荐该组进行生育力保留[34]。患有林奇综合征等遗传因素的女性不应该接受生育力保留治疗,因为患其他癌症的风险增加。

L1CAM 在 p53abn 肿瘤中最常见,预示着更差的结果,与远处复发具有显著相关性,并对疾病特异性生存具有显著的预后影响。根据 TCGA 亚组风险概况,I 期 EC 中无子宫肌层浸润的 P53abn 被归类为中等风险组。因此,L1CAM 和 p53abn 检测呈阳性的女性不应接受生育力保留[35] [36]。在开始 EC 治疗之前咨询生殖医学专家非常重要。一旦计划生育完成,最终的治疗应该是子宫切除术。

有文章发现,约 5%的 G1~G2 EC 属于 p53abn 亚型[37] [38]。预后具有显著侵袭性,在现有指南中,高

分化通常被认为是适合保留生育功能治疗的组织学亚型。不过, p53abn 亚型 G1~G2 EC 对激素治疗不敏感, 且肿瘤在激素治疗下可能快速演进。因此, 尚需大量相关研究证明。建议有保留生育要去的女性均应首先完善分子分型。特别是年轻 G1~G2 EC 病例属于遗传性 EC 患者。因此, 对于有保育需求的患者, 在完善 EC 分子分型的同时, 还应尽可能进行大规模的靶向测序, 除外胚系致病性基因变异所导致的遗传性 EC。p53 突变状态可指导高危型患者化疗的临床决策。强调对于 POLE 超突变型及 p53 突变型 EC 处理需重视其分子特征, 也提出对于每个分层, 以及分层中每一亚组的预后效果及最佳治疗策略仍有待进一步研究[18] [41]。

免疫靶向: (PD-1/PD-L1)抑制剂的作用[39], 错配修复缺陷(MMRd)型 EC 等[40], 关于免疫检验点阻断治疗疗效相关生物标志物, 如 MSIH、MMRd、高肿瘤突变负荷(TMB-H)、PD-1 或 PD-L1 表达、肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)等的有效性及检测和判定标准[41], 以及免疫治疗与靶向药物或化疗的联合治疗方案与适应人群, 仍需要进一步深入研究。

4. 分子分型小结与展望

有研究发现, 通过 POLE 基因进行二代测序(NGS)检测 MSI 状态和 TP53 基因突变以实现子宫内膜癌分子分型, 遇到免疫组化和 NGS 结果不一致时, 要考虑 TP53 基因大片段缺失[42]。在实际运用中, 应结合免疫组化和 NGS 对 p53/TP53 状态进行评价。

此外, 还存在一些生物标志物对 EC 发生发展及预后中起作用, 比如: ER、PR、PD-L1 受体、PI3K/AKT/mTOR 通路、HER2、L1CAM、富含 AT 的互作域 1A (ARID1A)、 β -连环蛋白等[43]。建议在分子分型的基础上对这些分子标志物进行检测, 探索进一步准确分层, 制定精准治疗方案, 判断预后。对于 NSMP 型和 MMRd 型 EC, 其病人数量占 EC 大多数且预后中等, 也需新的标志物进一步区分预后。同时, 免疫分子的检测, 也会帮助精准分层。

目前, 有关 TCGA 分子分型的预后, 大多都是回顾性研究。TCGA 的检测结果间的差异, 可能是检测的方式和公司不同、人种遗传背景差异等造成的。这种差别将对患者预后和辅助治疗的决策造成影响, 故是否能正确解读病理报告也是一个挑战。且由于肿瘤异质性问题, 不同肿瘤取材部位的分子分型也会出现不同的结果, 所以, TCGA 在临床应用中仍然有很多问题需要解决[44] [45]。

今后, 子宫内膜癌的治疗模式将会越来越依靠分子分型, 但现阶段研究还不够透彻, 许多临床问题细节亟待解决, 这需要未来对子宫内膜癌进行更多试验数据积累, 通过更精准的分子分型, 为每位子宫内膜癌患者提供更加精准的预后模型。复发的 dMMR 子宫内膜癌患者是接受免疫治疗的理想人选, 常规 MMR 和 PD-L1 生物标志物检测应在所有子宫内膜癌中使用, 特别是复发性或转移性内膜癌患者中, 应考虑联合免疫治疗的方案。但单一的检测指标如 PD-L1 目前很难预测患者的免疫治疗反应, 分子和免疫学反应以及免疫抵抗相关分子研究有待进一步深入进行。希望未来的妇科医师都可以积极参与到 EC 分子分型相关的临床研究中, 帮助个体化精准治疗和靶向治疗, 为 EC 患者带来新的希望和曙光。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (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] Lu, K.H. and Broaddus, R.R. (2020) Endometrial Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 2053-2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514010>
- [3] 赵湘铃, 段朝晖, 张敏, 等. 中国子宫内膜癌疾病负担状况及流行趋势预测[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(8): 568-573.
- [4] Bokhman, J.V. (1983) Two Pathogenetic Types of Endometrial Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, **15**, 10-17.

[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)

- [5] 郑文新, 沈丹华, 郭东辉, 等. 妇产科病理学(上卷) [M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 2021: 386.
- [6] Travaglino, A., Raffone, A., Gencarelli, A., *et al.* (2020) TCGA Classification of Endometrial Cancer: The Place of Carcinosarcoma. *Pathology & Oncology Research*, **26**, 2067-2073. <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00829-9>
- [7] Levine, D.A. and the Cancer Genome Atlas Research Network (2013) Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma. *Nature*, **497**, 67-73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
- [8] Raffone, A., Travaglino, A., Mascolo, M., Carbone, L., Guida, M., Insabato, L. and Zullo, F. (2019) TCGA Molecular Groups of Endometrial Cancer: Pooled Data about Prognosis. *Gynecologic Oncology*, **155**, 374-383. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.08.019>
- [9] Talhouk, A., McConechy, M.K., Leung, S., Li-Chang, H.H., Kwon, J.S., Melnyk, N., Yang, W., Senz, J., Boyd, N., Karnezis, A.N., Huntsman, D.G., Gilks, C.B. and McAlpine, J.N. (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>
- [10] 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>
- [11] 吕加金, 靳双玲, 李玉凡. 子宫内膜癌分子分型的研究进展[J]. 健康研究, 2023, 43(5): 556-559.
- [12] Stelloo, E., *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>
- [13] León-Castillo, A., De Boer, S.M., Powell, M.E., Mileskshin, L.R., Mackay, H.J., Leary, A., Nijman, H.W., Singh, N., Pollock, P.M., Bessette, P., Fyles, A., Haie-Meder, C., Smit, V.T.H.B.M., Edmondson, R.J., Putter, H., Kitchener, H.C., Crosbie, E.J., De Bruyn, M., Nout, R.A., Horeweg, N., Creutzberg, C.L., Bosse, T. and TransPORTEC Consortium (2020) Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit from Adjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3388-3397. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00549>
- [14] 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.
- [15] Abu-Rustum, N.R., Yashar, C.M., Bradley, K., Campos, S.M., Chino, J., Chon, H.S., Chu, C., Cohn, D., Crispens, M.A., Damast, S., Diver, E., Fisher, C.M., Frederick, P., Gaffney, D.K., George, S., Giuntoli, R., Han, E., Howitt, B., Huh, W.K., Lea, J., Mariani, A., Mutch, D., Nekhlyudov, L., Podoll, M., Remmenga, S.W., Reynolds, R.K., Salani, R., Sisodia, R., Soliman, P., Tanner, E., Ueda, S., Urban, R., Wethington, S.L., Wyse, E., Zanotti, K., McMillian, N.R. and Motter, A.D. (2021) NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 888-895. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0038>
- [16] Walsh, C.S., Hacker, K.E., Secord, A.A., *et al.* (2023) Molecular Testing for Endometrial Cancer: An SGO Clinical Practice Statement. *Gynecologic Oncology*, **168**, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.10.024>
- [17] 孙丽丽, 刘格丹, 贾楠, 等. 不同分子分型的子宫内膜癌临床病理特征分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(5): 435-441.
- [18] Concin, N., Creutzberg, C.L., Vergote, I., *et al.* (2021) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients with Endometrial Carcinoma. *Virchows Archiv*, **478**, 153-190. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-03007-z>
- [19] Oaknin, A., Bosse, T.J., Creutzberg, C.L., *et al.* (2022) Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **33**, 860-877. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>
- [20] Abu-Rustum, N., Yashar, C., Arend, R., Barber, E., Bradley, K., Brooks, R., Campos, S.M., Chino, J., Chon, H.S., Chu, C., Crispens, M.A., Damast, S., Fisher, C.M., Frederick, P., Gaffney, D.K., Giuntoli, R., Han, E., Holmes, J., Howitt, B.E., Lea, J., Mariani, A., Mutch, D., Nagel, C., Nekhlyudov, L., Podoll, M., Salani, R., Schorge, J., Siedel, J., Sisodia, R., Soliman, P., Ueda, S., Urban, R., Wethington, S.L., Wyse, E., Zanotti, K., McMillian, N.R. and Aggarwal, S. (2023) Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **21**, 181-209. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0006>
- [21] Santoro, A., Angelico, G., Travaglino, A., *et al.* (2021) New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers*, **13**, Article 2623. <https://doi.org/10.3390/cancers13112623>
- [22] Karpel, H., Slomovitz, B., Coleman, R.L. and Pothuri, B. (2023) Biomarker-Driven Therapy in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **33**, 343-350. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003676>
- [23] Berek, J.S., Matias-Guiu, X., Creutzberg, C., *et al.* (2023) FIGO Staging of Endometrial Cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **162**, 383-394. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
- [24] Jamieson, A., Barroilhet, L.M. and McAlpine, J.N. (2022) Molecular Classification in Endometrial Cancer: Opportunities for Precision Oncology in a Changing Landscape. *Cancer*, **128**, 2853-2857. <https://doi.org/10.1002/cncr.34328>

- [25] Abdulfatah, E., Wakeling, E., Sakr, S., *et al.* (2019) Molecular Classification of Endometrial Carcinoma Applied to Endometrial Biopsy Specimens: Towards Early Personalized Patient Management. *Gynecologic Oncology*, **154**, 467-474. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.06.012>
- [26] Zakhour, M., Cohen, J.G., Gibson, A., *et al.* (2017) Abnormal Mismatch Repair and Other Clinicopathologic Predictors of Poor Response to Progestin Treatment in Young Women with Endometrial Complex atypical Hyperplasia and Well-Differentiated Endometrial Adenocarcinoma: A Consecutive Case Series. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **124**, 1576-1583. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14491>
- [27] Chung, Y.S., Woo, H.Y., Lee, J.Y., *et al.* (2021) Mismatch Repair Status Influences Response to Fertility-Sparing Treatment of Endometrial Cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **224**, 370.E1-370.E13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.003>
- [28] Wang, Y., Kang, N., Li, L., *et al.* (2023) Characteristics of Molecular Classification in 52 Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia Patients Receiving Fertility-Sparing Treatment. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*, **3**, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.gocm.2023.01.006>
- [29] Ruiz, M.P., Huang, Y., Hou, J.Y., Tergas, A.I., Burke, W.M., Ananth, C.V., Neugut, A.I., Hershman, D.L. and Wright, J.D. (2017) All-Cause Mortality in Young Women with Endometrial Cancer Receiving Progesterone Therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **217**, 669.E1-669.E3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.007>
- [30] Park, J.Y. and Nam, J.H. (2015) Progestins in the Fertility-Sparing Treatment and Retreatment of Patients with Primary and Recurrent Endometrial Cancer. *Oncologist*, **20**, 270-278. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0445>
- [31] Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M.R., Marnitz, S., Ledermann, J., Bosse, T., Chargari, C., Fagotti, A., *et al.* (2021) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients with Endometrial Carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **31**, 12-39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>
- [32] Alkatout, I. (2015) Kommunikative und Ethische Aspekte der Arzt-Patienten-Beziehung in der Extremsituation. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, **165**, 491-498. <https://doi.org/10.1007/s10354-015-0385-2>
- [33] De Rocco, S., Buca, D., Oronzii, L., Petrillo, M., Fanfani, F., Nappi, L., Liberati, M., D'Antonio, F., Scambia, G., Leombroni, M., *et al.* (2022) Reproductive and Pregnancy Outcomes of Fertility-Sparing Treatments for Early-Stage Endometrial Cancer or Atypical Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **273**, 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.04.019>
- [34] Giampaolino, P., Cafasso, V., Boccia, D., Ascione, M., Mercorio, A., Viciglione, F., Palumbo, M., Serafino, P., Buonfantino, C., De Angelis, M.C., *et al.* (2022) Fertility-Sparing Approach in Patients with Endometrioid Endometrial Cancer Grade 2 Stage IA (FIGO): A Qualitative Systematic Review. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 4070368. <https://doi.org/10.1155/2022/4070368>
- [35] Lehrer, S. and Rheinstein, P.H. (2021) FBXW7, L1CAM, and TGM2 in Endometrial Cancer. *Cancer*, **127**, 4103-4104.
- [36] Emons, G., Steiner, E., Vordermark, D., *et al.* (2023) Endometrial Cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-Level, AWMF Registry Number 032/034-OL, September 2022). Part 1 with Recommendations on the Epidemiology, Screening, Diagnosis and Hereditary Factors of Endometrial Cancer, Geriatric Assessment and Supply Structures. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, **83**, 919-962.
- [37] Arciuolo, D., Travaglino, A., Raffone, A., *et al.* (2022) TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11684. <https://doi.org/10.3390/ijms231911684>
- [38] Huvila, J., Pors, J., Thompson, E.F., *et al.* (2021) Endometrial Carcinoma: Molecular Subtypes, Precursors and the Role of Pathology in Early Diagnosis. *The Journal of Pathology*, **253**, 355-365. <https://doi.org/10.1002/path.5608>
- [39] Mutlu, L., Harold, J., Tymon-Rosario, J., *et al.* (2022) Immune Checkpoint Inhibitors for Recurrent Endometrial Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **22**, 249-258. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2044311>
- [40] Marabelle, A., Le, D.T., Ascierto, P.A., *et al.* (2020) Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair—Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1-10.
- [41] 易倩琳, 蒋鹏, 朱梦秋, 等. 免疫组化标志物 P53 定量表达在 I ~ II 期子宫内膜癌中的预后价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(5): 568-572.
- [42] 刘开江. 子宫内膜癌癌基因组图谱分子分型临床价值: 机遇, 挑战与突破[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(11): 1057-1061.
- [43] 王东雁, 李晶, 林仲秋. 《子宫内膜癌分子检测: SGO 临床实践声明》介绍[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(2): 240-245.
- [44] 刘格丹, 冯炜炜. 基于子宫内膜癌分子分型决策临床疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(3): 378-384.

-
- [45] 贾晴晴, 徐臻, 王利君, 等. 淋巴脉管间隙浸润对早期子宫内膜样癌预后的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(6): 646-649.