

· 综 述 ·

子宫内膜癌分子分型及临床应用的研究进展*

陈 曦, 古艳菲[#], 林伟钊[△], 朱耀魁[△]

(暨南大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510630)

[摘要] 近年来,子宫内膜癌(EC)发病率呈逐渐升高趋势,且晚期/复发性 EC 预后较差,以传统形态学特征为核心进行诊治,无法满足精准治疗的需求。目前,国内外指南均已将分子分型融入预后风险分组中,可在传统分类中筛选出不同风险程度的亚型,用于指导 EC 手术方式的选择及药物治疗,避免早期 EC 出现过度治疗或治疗不足情况,开拓了晚期/复发性 EC 联合治疗的新思路,对 EC 的个体化诊疗具有重大意义。该文基于分子分型最新研究进展及其特点阐述了其在 EC 中的临床应用进展。

[关键词] 子宫内膜癌; 分子分型; 复发; 个体化治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.041 **中图法分类号:**R737.33

文章编号:1009-5519(2025)02-0474-06 **文献标识码:**A

Research progress on molecular typing and clinical application of endometrial carcinoma*

CHEN Xi, GU Yanfei[#], LIN Weizhao[△], ZHU Yaokui[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

[Abstract] In recent years, the incidence of endometrial cancer (EC) has gradually increased, and the prognosis of advanced/recurrent EC is poor. The traditional morphological characteristics as the core of diagnosis and treatment can not meet the needs of precise treatment. At present, the guidelines at home and abroad have integrated molecular typing into the prognosis risk grouping, which can screen out the subtypes with different risk levels in the traditional classification, which can be used to guide the selection of surgical methods and drug treatment of EC, avoid over treatment or insufficient treatment in early EC, and open up a new idea of combined treatment of late/recurrent EC, which is of great significance for the individualized diagnosis and treatment of EC. Based on the latest research progress and characteristics of molecular typing, the paper expounded its clinical application progress in EC.

[Key words] Endometrial carcinoma; Molecular typing; Recurrence; Individualized treatment; Review

子宫内膜癌(EC)是仅次于宫颈癌的女性生殖系统恶性肿瘤。随着生育年龄的延迟、饮食及生活习惯的改变、性激素替代治疗的增加、人口老龄化的加剧等因素的出现,EC 发病率呈逐渐上升趋势^[1]。早期 EC 通过积极干预后总体预后较好,5 年生存率可达 95%,但晚期或复发性 EC 病情发展迅速,临床对其缺乏有效的治疗手段,患者预后较差。2013 年,癌症基因组图谱提出癌症基因组图谱(TCGA)分子分型,将 EC 分为 4 个亚型,成为 EC 研究的新突破口,对风险预测及精准治疗提供了先决条件,对改善晚期及复发性 EC 患者的生存质量具有重要意义。本文基

于分子分型最新研究进展及其特点阐述了其在 EC 中的临床应用进展。

1 EC 分子分型

传统的 EC 分类是依据组织病理学特征分为雌激素依赖型(I型)及非雌激素依赖型(II型),其中高分化(G1)及中分化(G2)EC 属于雌激素依赖型,预后较好;低分化(G3)EC、浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤等,分化差,发病因素与雌激素无明确相关关系,属于非雌激素依赖型。有研究发现,依据传统二元分类进行风险预测及个体化治疗的患者存在不同的生存结局,如一些肿瘤在形态学上被归于典型的 EC,其生物

* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2022369);广东省中医药局科研项目(20241068)。

[#] 共同第一作者。 [△] 通信作者, E-mail: weizhaolin1990@126.com; tzhuayk@jnu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250102.1730.010\(2025-01-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250102.1730.010(2025-01-03))

学行为却无法归于 EC, 然而以组织病理学为标准进行治疗将会获得与预期不符的结果。临床实践证明, 二分类法对于指导 EC 治疗存在一定的局限性, 且异质性差, 不能满足精准治疗需求。对于评估为低风险的患者可能出现复发情况, 对于评估为高风险的患者则存在过度治疗可能^[2-3]。近年来的研究发现, 具有相同形态学特征的 EC 存在不同的分子分型, 不同分子分型的肿瘤细胞特性不同。

1.1 TCGA 分子分型 基于基因技术进展及微观分子学研究, 2013 年提出了 ECTCGA 分子分型: 通过在基因组、转录组、蛋白质组进行特征分析, 将 EC 分为 POLE 突变型、微卫星高度不稳定型 (MSI-H)、低拷贝数型、高拷贝数型 4 种亚型^[4]。EC 分子分型与组织学分型不完全一致, 不同分子特征的 EC 预后也不相同, 在分子层面进行分类可以进行更为准确地进行风险分层, 依据分子特征出现的治疗靶点能更精准地进行治疗及改善预后, 尤其是对于低级别的 EC。因此, TCGA 分子分型更为全面、准确, 能更好地指导临床风险预测及精准治疗, 但其检测价格较为昂贵, 时间较长, 需要冷冻、新鲜的组织等, 阻挡了分子分型在临床中的广泛开展, 并且 TCGA 分子分型是基于子宫内膜样癌和浆液性癌样本提出的, 不包含透明细胞癌、未分化癌、癌肉瘤等类型, 使得临床使用较为受限^[5]。

1.2 前瞻性分子风险分类 (ProMisE) 由于 TCGA 分子分型在临床中开展不便, 因此需要进一步探寻更为方便、低廉的检测方法。TALHOUK 等^[6]提出了 ProMisE 分子分型, 其原理是: 使用免疫组织化学染色 (IHC) 方法检测错配修复 (MMR) 蛋白, 主要是针对 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 进行检测, 若是一种或多种缺失则归为 MMR 缺陷型 (MMR-D); 若是无缺失, 则进行 POLE 基因检测 (POLE 核酸外切酶第 9~14 号外显子区域), 突变者归为 POLE 核酸外切酶域突变型 (POLEEDM); 若无突变则采用 IHC 检测 p53 蛋白, p53 蛋白表达强阳性 (2+ 以上) 或完全阴性时判定为 p53 突变型 (p53-abn), 其余则为 p53 野生型 (p53-wt)。ProMisE 主要使用 IHC 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, 因此不要求标本冷冻, 检测方法更方便且价格低廉, 同时包含了透明细胞癌、未分化癌等类型, 拥有更为全面的病理类型。ProMisE 分子分型与 TCGA 分子分型一致, 既能准确预测病灶标本的病理特征, 又促进了精准治疗的广泛开展。我国学者孙丽丽 (86 例) 等^[7]及李园园 (74 例) 等^[8]通过上述方式检测获得的结果与 TALHOUK 等^[6]研究结果一致。

1.3 Parra-Herran 方案 与 ProMisE 类似的是 Par-

ra-Herran 方案^[9], 相同的是使用 IHC 方法替代基因检测, 不同点在于检测顺序不同, 其优先进行的是 POLE 基因检测, 其次是检测 MMR 蛋白, 最后是 P53 蛋白的检测。Parra-Herran 方案是基于 EC 分类算法对 EC 进行研究, 结果显示, POLEEDM、MMR-D、p53-abn、p53-wt 分别占 10%、8%、24%、58%, 并且 POLEEDM 及 MMR-D 预后相对较好, p53-abn 预后最差, 分子分型所占比例与 ProMisE 方案结果不一致, 其原因除检测方法不同之外, 还有可能与纳入的病理类型有关。

2 肿瘤的“多分子特征”

大多数 EC 患者依据单一分子表型归入不同亚型, 但经统计发现约有 3% 的肿瘤发现多种分子表型同时存在^[10], 如: MMR-D-p53abn、POLEEDM-p53abn。LEÓN-CASTILLO 等^[11]研究中有 107 例具有多分子表型, 其中 MMR-D-p53abn (64 例)、POLEEDM-p53abn (31 例)、MMR-D-POLEEDM-p53abn (12 例), 通过单核苷酸变异和体细胞拷贝数检测进行分类时发现: 与 p53abn (3/23) 聚类相比, MMR-D-p53abn 与 MMR-D (20/23) 聚类较多; 同样, POLEEDM-p53abn 与 POLEEDM 聚类较多; 并且 MMR-D-p53abn 及 POLEEDM-p53abn 无复发生存率 (RFS) 与 p53abn 具有差异。在 MMR-D-p53abn 及 POLEEDM-p53abn 中显示 p53 过度表达, 其可能与 POLE 突变或 MMR 导致亚克隆 TP53 突变有关, 从而表现出 p53 蛋白的异常^[12]。对于多分子表型的 EC, 目前共识是将 MMR-D-p53abn 归为 MMR-D, POLEEDM-p53abn 归为 POLEEDM。对于 p53 突变型在多分子表型中扮演的角色, 是否属于肿瘤发展中的继发事件, 是否影响后续治疗措施等等, 仍需要进行大量数据分析。

3 分子分型的特征

3.1 POLEEDM 亚型 即对应 POLE 突变型, 在 EC 中所占比例最少, 约 10%。POLEEDM 亚型具有良好的生物学行为, 患者发病年龄较为年轻, 分化程度高, 主要为 G1 和 G2EC, 在 4 种亚型中预后最好^[13-14]。POLEEDM 突变型是基因高负荷突变的亚群, 可导致肿瘤浸润淋巴细胞水平升高, 因此免疫治疗似乎能在 POLEEDM 亚群中发挥一定的作用。WANG 等^[15]通过大数据研究免疫检查点抑制剂 (ICI) 治疗组中 POLE/POLD1 与总生存期 (OS) 关系时发现, POLE/POLD1 突变是识别 ICI 治疗中获益患者的独立因素。有研究表明, POLEEDM 亚型并没有增加 EC 细胞放化疗的敏感性, 反而对核苷酸类似物阿糖胞苷和氟达拉滨更为敏感^[16-17]。基于 POLEEDM 以上特点, 对于此类患者是否有必要常规进行淋巴结清扫、常规性放化疗, 核苷酸类似物在

POLEEDM 患者中是否有机会成为新的靶向治疗指标等问题仍需要进一步思考。

3.2 MMR-D 亚型 对应 MSI-H 分型, MMR 基因突变导致 MMR 蛋白缺陷(MLH1 缺失最为常见, 其次是 MSH6), 引起微卫星不稳定的发生, 且患者肿瘤突变负荷较高, 伴有淋巴细胞浸润特点^[18]。MMR-D 亚型主要分为 3 种: 大部分为 MLH1 启动子甲基化(散发型亚群), 其次为 MMR 基因体系突变(林奇样亚群), 最后是占比最少的 MMR 基因胚系突变(林奇亚群)。散发性亚群由于肿瘤突变负荷低且浸润性淋巴细胞较少, 其预后最差; 与之相反, 林奇样亚群及林奇亚群治疗效果优于散发型^[19]。MMR-D 亚型与淋巴管间隙侵犯、深肌层侵犯和辅助治疗等因素显著相关, 并且程序性死亡分子 1(PD-1) 及其配体(PD-L1) 阳性表达, 免疫应答反应较好^[20], 预后中等。因此, 免疫抑制剂治疗 MMR-D 亚型成为研究热点, 如帕博利珠单抗、多塔利单抗等均可使 MMR-D 患者显著获益。

3.3 p53 突变型 对应高拷贝数型, 具有基因高拷贝且基因突变率低的特点。p53 突变型患者发病年龄较大, 常为 G3EC、浆液性 EC 等组织学特征, 易表现出子宫肌层浸润、淋巴结转移、淋巴血管间隙浸润等侵袭特征, 且高风险所占比例最高, 预后最差^[5]。在 2013 年及 2016 年的欧洲肿瘤医学学会临床实践指南中被归类为高风险。经研究发现, p53 突变型常表现为激素受体缺失、L1-细胞黏附分子表达大于 10%、与 PPP2R1a 和 FBXW7 突变显著相关。对于激素受体的缺失, P53 突变型的育龄期女性对激素治疗反应差, 不建议保留生育功能, 并且应尽早进行辅助治疗。在浆液性 EC 及具有浆液性癌成分的癌肉瘤中, ERBB2 基因扩增及人表皮生长因子受体 2(HER-2) 过表达, 而针对 HER-2 受体的单克隆抗体曲妥珠单抗, 联合化疗使用时可以显著延长患者无进展生存期(PFS)^[21]。目前, 美国国家癌症综合网(NCCN)指南建议对 p53 突变型 EC 进行 HER-2 蛋白评估。

3.4 p53 野生型 在 4 种亚型中所占比例最高, 预后仅次于 POLEEDM 亚型^[22]。与 p53 突变型相反的是, p53 野生型常表现为 G1、G2EC, 肿瘤分化程度高, 并且雌激素受体/孕激素受体阳性表达, 对激素治疗敏感。对于 p53 型的育龄期女性保留生育功能具有一定的指导意义^[23-24]。

4 分子分型的临床价值

4.1 分子分型在诊断及治疗中的意义 近年来随着分子分型的深入研究, EC 诊治从宏观的形态学特征逐渐转为微观分子学特征, 但这并不代表依据组织病理学特征的治疗完全被淘汰。临床研究发现, 单纯依赖病理学分型或单纯依赖分子分型均不能达到精准

治疗的结果, 因此联合诊断及治疗成为可能。根据不同分子分型的特征可以发现, P53 突变型预后最差, 其肌层浸润及淋巴转移等高风险因素较多。依据分子分型可以筛选出 I 型 EC 中 P53 突变型患者, 这样有利于进行个体化治疗, 避免漏诊。而 POLE EDM 及 MMR-D 亚型预后较好, 可通过分子分型筛选出 II 型 EC 中预后较好的患者, 避免过度治疗。分子分型与病理学特征联合诊断及治疗已成为 EC 个体化治疗的流行趋势, 对 EC 诊治具有指导意义。

4.2 分子分型对于手术方式选择的影响 以形态学行为为核心的风险分层多依据肿瘤大小、淋巴结转移、肌层浸润等指标, 但这些指标均是术后获取, 术前只能依据影像学评估肿瘤分期, 容易造成较大误差, 而分子分型的出现为手术方式的选择提供一条新思路。KOMMOSS 等^[14]研究表明, 术前诊断性标本与术后病理标本中的分子分型是一致的, 而且在调整已知风险因素后一致性仍不会受到影响, 表明可以考虑使用分子分型指导手术方式的选择。EC 基本术式为腹腔镜下子宫+双侧附件切除术+盆腔淋巴结清扫术(或前哨淋巴结切除术)+腹主动脉旁淋巴结清扫术。不同分子分型患者手术方式与预后相关^[25], 其中对于 POLE 突变型、MSI-H 型、同源重组修复通路突变或 MUC16 突变者, 开腹手术或微创手术后预后未见明显差异, 建议使用微创手术减少创伤。对于 TP53 突变患者, 开腹手术后预后显著优于微创手术, 其可能与高侵袭性有关。微创手术易造成肿瘤播散, 从此方面考虑建议开腹手术。与此同时, POLE 突变型具有较好的生物学行为, 可考虑不进行常规淋巴结清扫, 这一点虽需要更多数据进一步支持, 但也为手术方式提供了更多样的选择。

4.3 分子分型指导免疫治疗 免疫治疗与化疗及靶向治疗略有不同, 后者直接作用肿瘤细胞本身, 前者主要是作用于免疫系统, 通过激活自身免疫系统, 达到免疫应答延长肿瘤患者生存时间的目的, 但是关键点在于肿瘤细胞具有复杂的免疫逃逸机制, 这是目前研究的难题。肿瘤细胞的免疫逃逸可能与抑制 T 细胞的免疫激活有关^[26]。PD-1 在人体免疫中发挥重要作用, 属于免疫抑制性受体, 主要分布在 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞表面。帕博利珠单抗、阿替利珠单抗等属于 PD-1 抗体, 可以抑制 PD-1/PD-L1 信号通路, 激活 T 淋巴细胞恢复原有的肿瘤细胞杀伤能力。POLE EDM、MMR-D 亚型具有基因高突变负荷、高淋巴细胞水平特点, 并且已经证实 PD-1 是患者获益的独立因素^[22]。免疫治疗(帕博利珠单抗、多塔利单抗、阿替利珠单抗等)可以在 POLE EDM、MMR-D 亚型中获益, 因此筛选不同亚型才能达到精准治疗的目的。

4.4 分子分型指导靶向治疗

4.4.1 HER-2 抑制剂 HER-2 抑制剂(贝伐珠单抗、曲妥珠单抗等)多用于乳腺癌的靶向治疗。近年研究发现,在 P53 突变型患者中可以发现 ERBB2 基因扩增及 HER-2 过表达的情况,并且 HER-2 过表达与肿瘤侵袭性相关,与 P53 突变型特征相一致,而且 HER-2 抑制剂联合化疗确实可以延长 EC 无进展生存期、OS,改善患者预后^[26]。这表明分子分型可用于指导 EC 靶向治疗。

4.4.2 抗血管生成药物 肿瘤生长和转移依赖于肿瘤血管的生成,当肿瘤生长到一定程度时需要形成自身血管系统。由于新形成血管基底膜通透性较大,因此该阶段肿瘤极易转移。依据肿瘤血管的特性,抗血管生成药物通过抑制促肿瘤生成的关键信号通路,从而抑制肿瘤血管形成,从而达到抑制肿瘤生长和转移的可能。研究表明,抗血管生成药物联合化疗对 P53 突变型患者疗效较好^[27]。2020 年 NCCN 指南推荐贝伐珠单抗单药或贝伐珠单抗联合卡铂化疗用于晚期/复发 EC 治疗。

4.5 分子分型指导联合治疗

4.5.1 免疫联合抗血管生成药物治疗 POLE 突变型及 MSI-H 型患者通过抑制 PD-1 信号通路进行免疫治疗,可获得显著获益,但二者在 EC 患者中所占比例相对较低,而靶向治疗对 HER-2 阳性患者可获得明显获益,因此免疫联合靶向治疗理论成为可能。MAKKER 等^[28]研究将患者分为帕博利珠单抗联合仑伐替尼组与单纯化疗组,结果显示,MMR 良好人群中,帕博利珠单抗联合仑伐替尼组与单纯化疗组的中位 PFS 分别为 6.6、3.8 个月,中位 OS 分别为 17.4、12.0 个月;而总人群的中位 OS 分别为 18.3、11.4 个月,提示帕博利珠单抗联合仑伐替尼可延长总人群及 MMR 良好人群的中位 PFS 和 OS。

4.5.2 免疫联合多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂治疗 免疫联合 PARP 抑制剂治疗已经应用于多种恶性肿瘤中。免疫抑制剂主要在 MMR 缺陷患者中获益。为确定免疫联合 PARP 抑制剂治疗是否能在 EC 中扩大收益,WESTIN 等^[29]研究将患者分为度伐利尤单抗组、安慰剂组、度伐利尤单抗+奥拉帕利组,结果显示,度伐利尤单抗组、度伐利尤单抗+奥拉帕利组中位 PFS 分别为 10.2、15.1 个月,优于安慰剂组(9.6 个月)。提示与安慰剂组相比,度伐利尤单抗组和度伐利尤单抗+奥拉帕利组的 2 种治疗方式均能获益。度伐利尤单抗无论单药使用或联合使用均可以表现出不错的治疗效果,但是在 MMR 良好患者中的治疗效果有限^[30]。WESTIN 等研究首次将免疫疗法与 PARP 抑制剂相结合,结果显示,其能使 MMR 缺陷患者显著获益。分子分型的使用可以更好

地筛选出 MMR 缺陷患者,进一步达到精准治疗及个体化治疗的目的。与此同时,该研究证明了免疫联合 PARP 抑制剂治疗可为晚期或复发性 EC 带来获益,为晚期及复发性 EC 的临床治疗提供更多选择,也为更进一步研究 PARP 抑制剂提供了临床数据。

5 化疗药物在晚期/复发性 EC 中的应用

目前,NCCN 指南及欧洲妇科肿瘤学会/欧洲放射治疗与肿瘤学会/欧洲病理学会联合共识推荐晚期或复发性 EC 的一线治疗标准方案仍是紫杉醇+卡铂。对于 HER-2 阳性的 EC 患者,推荐卡铂+曲妥珠单抗作为首选。研究发现,对于之前已经使用过的单药化疗药物,再次使用时仍有有限的活性,其中活性最高的为紫杉醇,总体反应率为 27.3%^[31]。对于之前接受过铂类治疗的患者,单药奥沙利铂总体反应率为 13.5%^[32]。另外,复发时使用多柔比星脂质体不能取得客观缓解^[33]。对于复发性 EC 患者再次使用卡铂方案治疗仍然是有效的,但是与一线治疗相比,卡铂治疗在复发中的疗效有所下降。因此,探索不同机制及其相关药物,以及免疫治疗、靶向治疗、联合治疗,均有相应的研究价值,这对改善复发性 EC 患者生存结局具有重要意义。

5.1 免疫治疗联合卡铂方案在晚期/复发性 EC 中的应用 近年来,帕博利珠单抗、多塔利单抗等免疫治疗联合卡铂方案在晚期及复发性 EC 患者中的治疗效果已被证实。帕博利珠单抗是 IgG4 的单克隆抗体。ESKANDER 等^[34]研究显示,中位随访 12 个月,在 MMR 缺陷患者中,帕博利珠单抗组无进展生存率为 74%,安慰剂组仅为 38%;在 MMR 良好患者中,帕博利珠单抗组 PFS 为 13.1 个月,安慰剂组为 8.7 个月。该研究表明,对于 MMR 缺陷或 MMR 良好患者,在晚期或复发时加入帕博利珠单抗均可获益,其可延长 PFS,且 dMMR 缺陷患者获益最为明显。多塔利单抗同样是针对 PD-1 受体的免疫检查点抑制剂,也是首个获批用于 EC 的 PD-1 疗法。有研究显示,在总人群中多塔利单抗组 24 个月的无进展生存率为 36.1%,总生存率 71.3%,安慰剂组无进展生存率为 18.1%,总生存率 56%;在 MMR 缺陷/MSI-H 人群中,多塔利单抗组与安慰剂组的 24 个月无进展生存率分别为 61.4%、15.7%^[35]。提示多塔利单抗+卡铂联合治疗对延长患者 PFS 及 OS 有益,且 MMR 缺陷/MSI-H 人群获益更显著。阿替利珠单抗属于 PD-1 抗体,是 IgG1 单克隆抗体。NICOLETTA 等^[36]研究了阿替利珠单抗在晚期或复发性 EC 中的临床疗效,结果显示,阿替利珠单抗及安慰剂组中位 PFS 位分别为 10.1、8.9 个月;在 MMR 缺陷患者中,阿替利珠单抗组及安慰剂组中位 PFS 分别是未达到、6.9 个月。提示阿替利珠单抗+卡铂联合治疗可改善 PFS,

且 MMR 缺陷患者显著获益。

5.2 靶向治疗联合卡铂方案在晚期/复发性 EC 中的应用 免疫治疗可改善晚期/复发性 EC 患者预后, 延长生存时间。为确定靶向治疗是否能使晚期/复发性 EC 患者获益, ROSE 等^[26] 在晚期及复发性 EC 中分别将贝伐珠单抗+卡铂方案作为一线及二线治疗方案, 一线治疗患者中位 PFS 为 20 个月, 中位 OS 为 56 个月, 有效率为 82.8%; 二线治疗患者有效率为 87.5%, 中位 PFS、OS 未达到。因此, 贝伐珠单抗作为晚期和复发性 EC 的一线治疗方案具有高缓解率, 但由于样本量较小, 贝伐珠单抗在一线治疗中延长 PFS 和 OS 的作用, 仍需要更多数据进行验证。对于 HER-2 表达阳性患者, NCCN 指南推荐将曲妥珠单抗联合化疗作为首选方案。p53 突变型 EC 患者常伴随着 ERBB2 基因扩增及 HER-2 过表达, 而曲妥珠单抗是针对 HER-2 的一种单克隆抗体, 其单药使用时并未见明显获益, 但联合化疗可以延长 PFS。FADER 等^[27] 研究显示, 曲妥珠单抗+卡铂组、卡铂组 PFS 分别为 17.1、9.0 个月, 发现曲妥珠单抗联合卡铂化疗可以延长患者 PFS。

6 小结与展望

分子分型指导的免疫治疗、靶向治疗、联合治疗可帮助 EC 患者改善预后。与此同时, 以分子分型为核心的手术方式选择也更多样化, 如 POLE 突变型可不需要进行常规淋巴结清扫, P53 野生型年轻女性可考虑保育手术等。对于晚期或复发性 EC 患者, 2020 年 NCCN 指南推荐贝伐珠单抗单药或贝伐珠单抗联合卡铂用于晚期/复发 EC 治疗, 2023 年 NCCN 指南已将帕博利珠单抗或多塔利单抗联合化疗作为晚期/复发 EC 的一线推荐。研究证明, 免疫治疗及靶向治疗在晚期/复发性 EC 中发挥着重大作用。分子分型已成为 EC 的诊断、治疗及评估预后的重要手段, 以分子分型为核心的治疗体系愈发完善, 但仍需要探索更细致的亚分型及大量临床数据验证结论, 使 EC 患者实现更大获益。

参考文献

[1] 陈蕾, 张邢松, 陆泓, 等. 子宫内膜癌分子分型应用及临床意义[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(2): 186-189.

[2] CARLSON, JOSEPH W, DENIS N. High-grade endometrial carcinomas: Classification with molecular insights [J]. Surg Pathol Clin, 2019, 12(2): 343-362.

[3] RAFFONE A, TRAVAGLINO A, MASCOLO M, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(1): 252-259.

[4] ROSSI E C, KOWALSKI L D, SCALICI J, et al. A com-

parison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): 384-392.

[5] GOEBEL E A, VIDAL A, MATIAS-GUIU X, et al. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: Past, present and future [J]. Virchows Arch, 2018, 472(6): 885-896.

[6] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers [J]. Br J Cancer, 2015, 113(2): 299-310.

[7] 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.

[8] 李园园, 李倩, 何莲, 等. 子宫内膜癌 ProMisE 分子分型与淋巴结转移及其他临床特征的关系 [J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(4): 377-381.

[9] PARRA-HERRAN C, LERNER-ELLIS J, XU B, et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups [J]. Mod Pathol, 2017, 30(12): 1748-1759.

[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 portec cohorts [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(16): 4215-4224.

[11] LEÓN-CASTILLO A, GILVAZQUEZ E, NO-UT R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of multiple-classifier endometrial carcinomas [J]. J Pathol, 2020, 250(3): 312-322.

[12] KÖBEL M, KANG E Y. The many uses of p53 immunohistochemistry in gynecological pathology: Proceedings of the isgyp companion society session at the 2020 USCAP annual meeting [J]. Int J Gynecol Pathol, 2021, 40(1): 32-40.

[13] MCALPINE J N, CHIU D S, NOUT R A, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and pole mutations: An individual patient data meta-analysis [J]. Cancer, 2021, 127(14): 2409-2422.

[14] 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.

[15] WANG F, ZHAO Q, WANG Y N, et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10): 1504-1506.

[16] HOREWEG N, NOUT R A, JÜRGENLIE-MKSC-HULZ I M, et al. Molecular classification predicts re-

- sponse to radiotherapy in the randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 trials for early-stage endometrioid endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(27): 4369-4380.
- [17] VAN GOOL I C, RAYNER E, OSSE E M, et al. Adjuvant treatment for pole proofreading domain-mutant cancers: Sensitivity to radiotherapy, chemotherapy, and nucleoside analogues[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3197-3203.
- [18] KIM J H, KWON B S, KIM H, et al. Clinicopathologic significance of DNA mismatch repair protein status in endometrial cancer[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(3): 415-421.
- [19] BELLONE S, ROQUE D M, SIEGEL E R, et al. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability[J]. *Cancer*, 2022, 128(6): 1206-1218.
- [20] DONG D, LEI H, LIU D, et al. POLE and mismatch repair status, checkpoint proteins and tumor-infiltrating lymphocytes in combination, and tumor differentiation; Identify endometrial cancers for immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 640018.
- [21] VERMIJ L, SMIT V, NOUT R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management[J]. *Histopathology*, 2020, 76(1): 52-63.
- [22] CHUNG Y S, WOO H Y, LEE J Y, et al. Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(4): 370. e1-370. e13.
- [23] CONCIN N, MATIAS-GUIU X, VERGOTE I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(1): 12-39.
- [24] DAI Y, WANG J, ZHAO L, et al. Tumor molecular features predict endometrial cancer patients' survival after open or minimally invasive surgeries [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 634857.
- [25] SPRANGER S, SPAAPEN R M, ZHA Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T (regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(200): 200ra116.
- [26] ROSE P G, ALI S, MOSLEMI-KEBRIA M, et al. Paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(3): 452-458.
- [27] FADER A N, ROQUE D M, SIEGEL E, et al. Randomized phase ii trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage iii-iv) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress her2/neu(NCT01367002): Updated overall survival analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15): 3928-3935.
- [28] MAKKER V, COLOMBO N, CASADO HERRÁEZ A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(5): 437-448.
- [29] WESTIN S N, MOOREK N, CHONH S, et al. Durvalumab (durva) plus carboplatin/paclitaxel (CP) followed by maintenance (mtx) durva ± olaparib (ola) as a first-line (1L) treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC): Results from the phase III DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 trial [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1282-S1283.
- [30] ANTILLY C, KOKP S, ROBLEDO K, et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: The phase II PHAEDR Atrial (ANZGOG1601) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 5501.
- [31] LINCOLN S, BLESSING J A, LEE R B, et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(3): 277-281.
- [32] FRACASSO P M, BLESSING J A, MOLPUS K L, et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2): 523-526.
- [33] MAKKER V, HENSLEY M L, ZHOU Q, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial sloan-kettering cancer center experience from 1995 to 2009 [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(5): 929-934.
- [34] ESKANDER R N, SILL M W, BEFFA L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(23): 2159-2170.
- [35] MIRZAM R, SHARMA S, HERRSTEDT J, et al. Dostarlimab + chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC): Analysis of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) outcomes by molecular classification in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S507.
- [36] NICOLETTA C. Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma: ENGOT-en7/MaNGO/ATTEnd study [C]//European Society of Oncology annual meeting, 2023.