



· 指南与共识 ·

子宫内膜癌分子检测中国专家共识（2021年版）

中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会，中华医学会病理学分会，国家病理质控中心

[摘要] 近年来，高通量测序技术的发展加深了我们对子宫内膜癌发病机制和分子遗传特征的理解，基于分子遗传特征的个体化精准治疗，革新了子宫内膜癌的治疗模式。但国内对子宫内膜癌的遗传风险筛查流程、分子分型检测策略及其对患者预后评估和治疗选择的临床价值、晚期子宫内膜癌患者分子检测的选择及临床价值探讨和认识尚有不足。根据子宫内膜癌分子病理学检测与精准治疗领域的最新研究进展，中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会、中华医学会病理学分会及国家病理质控中心针对子宫内膜癌组织标本的分子病理学检测制订了《子宫内膜癌分子检测中国专家共识》（以下简称本共识），希望通过本共识，提高中国临床工作者对于子宫内膜癌分子检测的认识，以指导与规范子宫内膜癌分子检测在国内的临床应用。

[关键词] 子宫内膜癌；林奇综合征；分子分型；生物标志物；

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.11.012

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)11-1126-19

The Chinese Expert Consensus Recommendations on Molecular Testing in Endometrial Cancer (2021 edition) The Society of Gynecological Cancer of China Anti-Cancer Association, Chinese Society of Pathology of the Chinese Medical Association, National Pathology Quality Control Center

[Abstract] Recently, our understanding of the pathogenesis and molecular genetic characteristics of endometrial cancer has been improved along with the development of high-throughput sequencing technology. Precision medicine based on genetic characteristics has already transformed the care of endometrial cancer. However, there is no specific consensus in China on the methods and strategies of genetic screening for hereditary syndrome, molecular classification and other biomarkers testing in endometrial cancer. Based on the most recent advances in molecular classification and precision medicine in endometrial cancer, The Society of Gynecological Cancer of China Anti-Cancer Association, Chinese Society of Pathology of the Chinese Medical Association and National Pathology Quality Control Center have formulated “The Chinese Expert Consensus Recommendations on Molecular Testing in Endometrial Cancer”, in order to improve the understanding of molecular testing among gynecologic oncologists, pathologists, and other specialists, and further standardize the application of molecular testing in endometrial cancer in China.

[Key words] Endometrial cancer; Lynch syndrome; Molecular classification; Biomarkers

子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤之一，发病率逐年上升。2020年中国子宫内膜癌新发病例81 964例，死亡病例16 607例^[1-2]。危险因素包括高体重指数（body mass index, BMI）、糖尿病、代谢综合征、雌激素治疗、不孕、初潮早、绝经晚、林奇综合征、Cowden综合征、聚合酶校正相关息肉综合征（polymerase proofreading-associated polyposis, PPAP）等^[3-4]。90%以上的子宫内膜癌患者发病年龄超过50岁，中位诊断年龄为63岁^[3]；4%的患者诊断时小于40岁^[5]，部分患者有保留生育功能的意愿。80%的子宫内膜癌患者诊断时为早期，肿

瘤局限在子宫体内，其5年生存率大于95%^[3]，如有局部扩散或远处转移，则5年生存率分别降至68%或17%^[6]。

1983年Bokhman^[7]依据临床病理学特征和预后将子宫内膜癌分为两种类型：I型为雌激素依赖型，与肥胖、高血脂、雌激素水平升高相关，包含1~2级的子宫内膜样癌，发现时多为早期，通常预后较好^[4]；II型为非雌激素依赖型，包含3级的子宫内膜样癌和非子宫内膜样肿瘤（如浆液性癌和透明细胞癌）^[8]，发现时偏晚期，预后较差^[9]。Bokhman分型过于简单，I和II型定义标准相对模糊，重现性不好，重要

区分因素（如肥胖或糖尿病、组织病理学特征）有时难以清晰定义 I 和 II 型；同时组织学诊断存在较大的观察者误差，例如部分高级别子宫内膜样癌与浆液性癌形态学特征相似，难以区分；且对患者复发风险分层不够精确，在指导后续治疗选择上的作用非常有限，无法有效地指导临床实践^[6, 10]。

2013年，癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas, TCGA）多组学研究^[10]全面揭示了子宫内膜癌分子遗传图谱，提出新的分子分型策略，依据多组学特征和预后的关联性分为4个亚型：*POLE*（ultramutated）、MSI（hypermuted）、copy-number high（serous-like）和copy-number low（endometrioid），用于患者预后和复发风险评估。TCGA研究通过高通量测序进行分型，临床实现难度大，后被简化成ProMisE分型^[11]，通过错配修复（mismatch repair, MMR）蛋白、p53蛋白和*POLE*基因检测进行分型（4种分子分型分别为*POLE* EDM、MMR-D、p53 wt和p53 abn），与TCGA分型一致性非常高，更贴合临床实践，简单易操作，该分子分型逐步进入临床实践中。2016年，Stelloo等^[12]结合ProMisE分型、*CTNNB1* exon3突变和临床病理学风险因子，提出Tans-PORTEC分型（favorable、intermediate和unfavorable），对中高危患者进行精准的风险分层，分子分型开始用于指导临床辅助治疗的选择。2020年，分子分型被纳入美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南和世界卫生组织（World Health Organization, WHO）女性生殖器官肿瘤分类标准（第5版）中。2021年，基于分子分型的风险评估规则被纳入欧洲妇科肿瘤协会（European Society of Gynaecological Oncology, ESGO）指南中^[13]。目前，国内关于分子分型的检测和临床应用还处于起步阶段，检测方法有待规范，对预后预测或辅助治疗选择的临床价值也需进一步讨论。

此外，3%~5%的子宫内膜癌与林奇综合征有关，中位发病年龄48岁，较普通患者早10~20岁。目前，国内对林奇综合征患者的筛查和临床

管理流程的标准化认识尚有不足。同时，高通量测序技术的发展，加深了我们对子宫内膜癌发病机制和分子遗传特征的理解，基于分子遗传特征的个体化精准治疗，同样革新了子宫内膜癌的治疗手段，为复发或转移的患者提供了靶向治疗、免疫检查点抑制剂治疗等选择。鉴于上述情况和子宫内膜癌在分子分型、个体化治疗等领域的最新研究进展，我们针对子宫内膜癌肿瘤组织标本的分子病理学检测制订了《子宫内膜癌分子检测中国专家共识》（以下简称本共识），希望通过本共识，提高中国临床工作者对于子宫内膜癌分子检测的认识，提高中国子宫内膜癌的临床诊治水平。

所有新确诊的子宫内膜癌患者，推荐进行MMR/MSI状态检测，样本可为活检、刮宫或手术切除的肿瘤标本，检测具有以下临床价值：

① 诊断：dMMR或MSI-H可以作为子宫内膜样癌的诊断标志物；② 筛查：林奇综合征筛查；③ 预后：分子分型判断预后；④ 免疫治疗效果预测：预估免疫检查点抑制剂使用价值。国际妇科病理学家协会（International Society of Gynecological Pathologists, ISGyP）推荐对所有子宫内膜癌患者进行MMR/MSI状态检测，不论年龄^[14]。曼彻斯特国际共识组同样推荐子宫内膜癌患者任何阶段可获取的肿瘤组织标本均可进行MMR/MSI状态检测^[15]（附录 I、II）。

1 推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行林奇综合征筛查

1.1 临床问题：子宫内膜癌的遗传风险筛查方法和临床管理流程

(1) 推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行MMR/MSI状态检测，筛查林奇综合征，可选择活检、刮宫或手术切除的肿瘤标本（1类）。针对MLH1蛋白表达缺失的患者，有条件的医疗单位可考虑补充MLH1基因启动子甲基化检测，MLH1基因启动子高甲基化状态提示散发可能性大（2B类）。

(2) 符合以下任一检测标准时，推荐对子宫内膜癌患者进行遗传咨询及林奇综合征相关MMR

基因胚系突变检测以确诊林奇综合征,检测的基因应包括MMR基因(*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*和*MSH6*)和*EPCAM*基因,建议选择外周血标本进行检测(1类)。检测标准:①任何肿瘤组织检测结果为dMMR或MSI-H的子宫内膜癌患者;②肿瘤组织筛查结果为pMMR或MSS[欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)指南推荐MSI-L和MSS均归类为MSS^[16]],但是临床高度可疑林奇综合征的患者;③有血缘关系的家族成员确诊为林奇综合征者;④在肿瘤组织中检测到MMR基因致病性突变但不能明确是否为胚系突变的患者(肿瘤组织MMR基因突变检测并非林奇综合征的常规筛查手段)。

(3)推荐对确诊为林奇综合征的子宫内膜癌患者进行遗传咨询和遗传管理,同时推荐对其直系亲属针对该致病位点进行逐级检测(cascade testing)(1类)。

1.2 文献综述和分析

1.2.1 背景

子宫内膜癌相关的遗传综合征有林奇综合征、Cowden综合征(由*PTEN*基因胚系突变引起)和PPAP(由*POLE*和*POLD1*基因胚系突变引起),人群发生率分别为3.0%~5.0%、0.1%和0.1%~0.4%^[17-21]。普通人群患子宫内膜癌的风险为3.1%,林奇综合征患者患子宫内膜癌和结直肠癌的风险增加到40%~60%^[22-23],因此NCCN指南将林奇综合征纳入子宫内膜癌常规遗传风险筛查范围,Cowden综合征和PPAP则未被纳入。林奇综合征主要是由MMR基因(*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*和*MSH6*)或*EPCAM*基因胚系突变引起的,*EPCAM*基因的3'末端外显子缺失导致*MSH2*基因启动子高甲基化使*MSH2*功能失活,从而形成林奇综合征表型^[24-26]。

1.2.2 林奇综合征确诊方法和高危人群特征

NCCN指南推荐通过MMR/MSI状态检测对子宫内膜癌患者进行林奇综合征筛查,对dMMR或MSI-H患者进行林奇综合征相关MMR基因(*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*和*MSH6*)和*EPCAM*基因胚系突变检测确诊^[27]。检测

标本可为活检、刮宫或手术切除的肿瘤标本,术前标本(活检或刮宫)和手术切除肿瘤标本的MMR/MSI状态检测结果高度一致^[28],且二者间的p53蛋白水平检测结果也高度一致^[29]。有研究^[30-31]显示,MMR蛋白水平(免疫组织化学法)和MSI检测[聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法]的一致性为90.4%~93.4%。林奇综合征相关的子宫内膜癌高危人群具有如下特征^[13, 27]:①*PMS2*(*MLH1*正常)、*MSH2*或*MSH6*蛋白中任一蛋白表达缺失者;②*MLH1*蛋白表达缺失,且*MLH1*基因启动子未见高甲基化者;③MSI-H;④临床高度怀疑林奇综合征时,无论MMR状态如何,可疑特征包括本人有同时或异时发生林奇综合征相关肿瘤史,或有子宫内膜癌、结直肠癌或其他林奇综合征相关肿瘤家族史的患者;⑤有血缘关系的家族成员确诊为林奇综合征者。林奇综合征相关肿瘤史包括结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌、尿路上皮癌、脑肿瘤(通常是恶性胶质瘤)、胆管癌、小肠肿瘤、皮脂腺瘤、皮脂腺癌和角化棘皮瘤^[27]。

1.2.3 MMR状态检测

了解MMR状态可通过采用免疫组织化学法检测*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*蛋白表达,结果分为dMMR和pMMR。ISGyP指南推荐优先进行MMR状态检测^[14],评估上述4种蛋白的表达;更为经济的简化方法为先检测*PMS2*和*MSH6*^[32-34],如果*PMS2*和(或)*MSH6*蛋白表达异常,仍建议补充*MLH1*和*MSH2*蛋白检测。当*MLH1*蛋白缺失时,进一步补充*MLH1*基因启动子甲基化检测(图1)。发生*MLH1*蛋白缺失时,*MLH1*基因启动子甲基化或*BRAF* V600E检测(仅适用于结直肠癌)常用于判断散发性肿瘤。散发性事件多由MMR双等位基因体细胞突变(两个致病性变异或一个致病性变异和杂合性缺失)或*MLH1*基因启动子高甲基化引起^[35-36],中国子宫内膜癌患者散发性事件具有dMMR者占比可达80%^[2]。*BRAF* V600E突变常见于*MLH1*基因启动子甲基化引起的散发性结直肠癌患者^[37];子宫内膜癌患者*BRAF*基因突变频

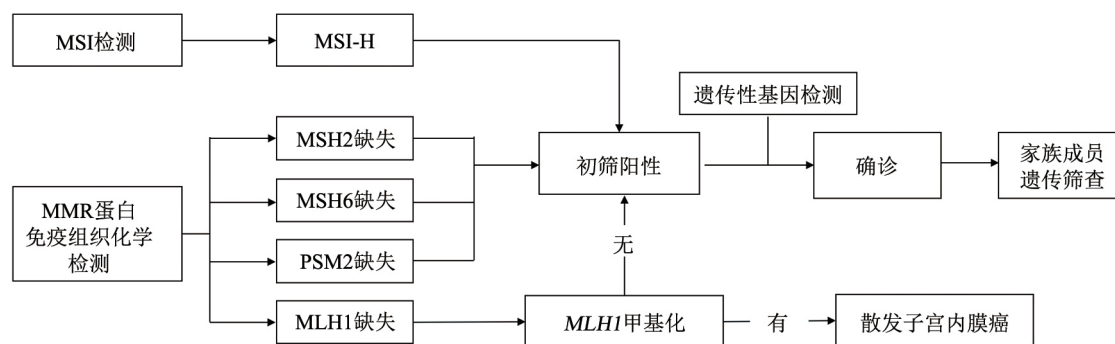


图1 MMR/MSI状态检测指导子宫内膜癌林奇综合征筛查

率极低，且与 $MLH1$ 基因启动子甲基化不相关，因此筛查林奇综合征时无需检测 $BRAF$ V600E突变^[32, 38-39]。免疫组织化学方法检测的局限性：组织处理、抗体质量、染色技术与流程、染色结果分析等均可能导致结果出现误读或难以判读。

1.2.4 MSI状态检测

MSI状态可通过PCR法（MSI-PCR）或高通量测序方法（MSI-NGS）进行判断，结果分为MSI-H、MSI-L和MSS。MSI-PCR检测需同时采集肿瘤标本和配对正常外周血标本。在子宫内膜癌和结直肠癌中，MSI-PCR、MSI-NGS和MMR蛋白检测结果一致性高^[28-31, 40]。但MSI-NGS检测在国内尚缺乏统一标准，对检测平台的仪器、技术和生信分析能力有着更高的要求^[40]。MSI检测细节可参考MSI检测ESMO指南^[16]。MSI检测的问题包括：① 14%的患者因为DNA抽提产量低或DNA质量不佳导致检测失败；② 当检测标本中肿瘤细胞纯度低于30%时，易导致假阴性^[41]。另外，约30%的 $MSH6$ 基因胚系突变的子宫内膜癌患者可能表现为MSS，单独进行MSI检测时会被漏检。因此，建议对初诊的子宫内膜癌患者进行MMR/MSI状态检测筛查林奇综合征，必要时建议结合临床病理学特征和家族史综合判断。

1.2.5 单肿瘤组织基因测序

有研究团队采用肿瘤单组织测序对465例IV期结直肠癌患者进行林奇综合征筛查，灵敏度可达100.0%，特异度为95.3%^[42]，而常规MMR/MSI检测联合 $BRAF$ V600E筛查会漏检10%的林奇综合征患者，该团队提出肿瘤单组织测序可作为晚期患者筛查的首选方案，在进

行遗传风险评估的同时，还可获取结直肠癌重要靶点突变信息，提供更多的治疗选择。在初诊的子宫内膜癌患者中筛查林奇综合征时，可考虑采用高通量测序方法替代常规MMR/MSI检测，直接对肿瘤组织（不含配对正常样本）进行高深度靶向多基因检测，检测基因范围：可包含 $MLH1$ 、 $MSH2$ 、 $MSH6$ 基因的所有外显子区、内含子区和基因上下游区域， $PMS2$ 基因所有的外显子区， $EPCAM$ 基因的所有外显子区^[42]。另外，建议补充 $POLE$ 基因和 $TP53$ 基因检测（ $POLE$ 基因建议覆盖 $POLE$ 基因核酸外切酶结构域9~14号外显子， $TP53$ 基因建议覆盖该基因全部外显子及邻近剪切位点），筛查时还可同时进行分子分型评估。肿瘤组织标本中检测到任一MMR基因致病突变（致病性判定规则参考相关研究^[42]），在不能排除胚系突变可能性时，需要进一步针对该位点进行胚系突变检测验证。

1.3 临床解读

推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行MMR/MSI状态检测筛查林奇综合征。若初诊子宫内膜癌患者同时进行分子分型检测和林奇综合征筛查，MMR/MSI的检测建议参考MMRd亚型的检测方法进行。肿瘤组织检测结果为dMMR或MSI-H的患者，推荐进行林奇综合征相关MMR基因胚系突变检测。鉴于存在MMR蛋白和MSI检测结果不一致及误判的现象，尤其是 $MSH6$ 基因胚系突变的子宫内膜癌患者MSI的检测灵敏度仅约70.0%^[25, 43-44]，针对判读结果有争议的部分子宫内膜癌患者建议对MMR状态、MSI状态、临床病理学特征和家族史进行综合分析，以决定是

否需要进行林奇综合征相关MMR基因胚系突变检测。建议对明确为林奇综合征的患者进行遗传咨询和遗传管理,需强调进行其他相关恶性肿瘤的筛查及随访,同时推荐对与其有血缘关系的亲属尽早进行遗传咨询及基因检测,以便制定相应的遗传管理措施。

2 推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行分子分型

2.1 临床问题: 子宫内膜癌分子分型检测策略及其对患者预后评估和治疗选择的临床价值

(1) 推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行分子分型,检测样本可选择活检、刮宫或手术切除的肿瘤标本(2A类)。

(2) 在资源有限地区,不能对所有子宫内膜癌患者进行普遍检测时,对于术后传统临床病理学评估提示不需要进行辅助治疗的患者,可考虑省略POLE基因突变检测,但仍建议进行MMR/MSI状态和p53状态检测(3类)。

(3) 推荐结合POLE基因核酸外切酶结构域突变状态、MMR/MSI状态和p53状态进行分子分型。根据WHO女性生殖器官肿瘤分类(第5版)分为4种类型:POLE mut、MMRd、p53 abn和NSMP。

分子分型检测方案:① 基本推荐,联合POLE基因热点突变检测(Sanger测序),MMR蛋白检测(免疫组织化学法)/MSI检测(PCR法)和p53蛋白检测(免疫组织化学法)进行分子分型(2A类)。② 可选推荐,采用高通量测序方法检测POLE基因突变、MSI状态和TP53基因突变,进行分子分型(2B类)。③ 其他组合选择,除上述方案之外,能明确POLE基因突变状态、MMR/MSI状态、p53状态的方法组合(3类)。POLE基因突变检测,包括热点突变检

测(2A类)或POLE基因核酸外切酶结构域致病性突变检测(2B类)。

建议遵循以下判读顺序进行分子分型:

① 首先依据POLE基因检测结果进行判断,发生POLE基因致病变异时,则判定为POLE mut;② 在POLE基因为野生型或发生非致病变异时,再依据MMR/MSI状态进行判断,若为dMMR或MSI-H,则判定为MMRd;③ 若MMR/MSI状态为pMMR或MSS(MSI-L和MSS均归类为MSS)时,进一步依据p53状态进行判断,若p53蛋白表达异常或TP53基因为突变状态,则判定为p53 abn;若p53蛋白表达正常或TP53基因为野生型状态,则判定为NSMP(2A类)。

2.2 文献综述和分析

2.2.1 分子分型发展背景

子宫内膜癌患者一般预后较好,但仍有15%~20%的人群具有复发风险^[45]。常规组织病理学检查仍然是区分子宫内膜癌亚型及评估复发风险的重要工具,但存在一定的观察者误差^[46]。2013年,TCGA研究^[10]提出子宫内膜癌分子分型,依据分子表型判断预后,分为4个亚型:POLE(ultramutated)、MSI(hypermuted)、copy-number high(serous-like)和copy-number low(endometrioid)。其中POLE亚型预后最好,copy-number high亚型预后最差。2015年,Talhok等^[11]提出ProMisE分型方法,更贴合临床实践,简单易操作,采用3个免疫组织化学标志物(p53、MSH6和PMS2)和1个分子检测(POLE基因核酸外切酶结构域突变),分为4个亚型(表1)^[47],这种分型的有效性已被证实,在独立和前瞻性的临床研究中,对高级别和高危人群的预后判断非常一致^[11, 48]。2016年,Stelloo等^[12]

表1 分子分型命名对照表

WHO [*]	ESGO	NCCN	TCGA ^[10]	ProMisE ^[48]	Trans-PORTEC ^[12]
POLE mut	POLE mut	POLE	POLE (ultramutated)	POLE EDM	POLE-mutant
MMRd	MMRd	MSI-H	MSI (hypermuted)	MMR-D	MSI
NSMP	NSMP	Copy-number low	Copy-number low (endometrioid)	p53 wt	NSMP
p53 abn	p53 abn	Copy-number high	Copy-number high (serous-like)	p53 abn	p53-mutant

*: WHO女性生殖器官肿瘤分类(第5版)命名,本共识采用

在ProMisE分型基础上,结合L1CAM高表达($>10\%$)^[49-50]、CTNNB1外显子3突变^[51]和淋巴血管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)^[52]进一步提出Trans-PORTEC分型,对于NSMP的低级别子宫内膜癌可进行更精准的风险分层。分子分型可能适用于所有子宫内膜癌亚型^[13, 41, 53],但是目前与预后相关的研究中纳入的病例主要为子宫内膜样癌和浆液性癌,在少见组织学亚型(如去/未分化子宫内膜癌等)中的临床应用价值有待于进一步阐明。*POLE* mut子宫内膜样癌和浆液性癌有相似的组织形态学特征,且不少子宫内膜样和浆液性混合性癌表现为*POLE* mut或MMRd特征,也有一些为p53 abn,因此即使对于较为明确的浆液性癌,仍然建议进行分子分型检测,避免过度治疗^[53]。目前仍在探索进一步精准分层的标志物,例如对于MMRd子宫内膜样癌,MLH1基因启动子甲基化状态有可能作为进一步分层的标志物,发生MLH1基因启动子甲基化的肿瘤预后要差于发生MMR基因突变的肿瘤^[54]。另有小型研究^[55]表明,1q32.1拷贝数扩增可能是NSMP组的不良预后因素。

2.2.2 分子分型命名

分子分型检测样本,可选择活检、刮宫或手术切除肿瘤标本。推荐结合*POLE*基因核酸外切酶结构域突变状态、MMR/MSI状态和p53状态进行综合判定,分为4种亚型[与WHO女性生殖器官肿瘤分类(第5版)命名保持一致]:*POLE* mut(*POLE* mutation)、MMRd(MMR deficiency)、p53 abn(p53 abnormality)和NSMP(non-specific molecular profile)。

2.2.3 分子分型检测内容及方法

(1) *POLE* mut检测,包括热点突变检测(2A类)或*POLE*基因核酸外切酶结构域致病突变检测(2B类)^[45]。*POLE*基因编码DNA聚合酶 ϵ 催化亚基,用于修复DNA复制错误,该基因核酸外切酶结构域包含外显子9~14,该区域发生致病突变将导致子宫内膜癌表现“超突变”表型(≥ 100 个突变/Mb)^[56]。80%以上的*POLE*基因致病变异发生在9号和13号外显子,常见的

5个热点突变包括P286R、V411L、S297F、A456P和S459F,覆盖95.3%的已知*POLE*基因致病变异位点。在条件允许的情况下,可考虑*POLE*基因核酸外切酶结构域致病突变检测,推荐检测范围覆盖*POLE*基因9~14号外显子区域,可采用高通量测序方法进行,该区域变异的致病性依据COSMIC 10 signature、突变类型、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、复现突变等因素进行综合判定,具体判读规则可参考相关研究^[47]。*POLE*基因核酸外切酶结构域发生致病变异和非致病变异的患者,5年无复发生存率分别为92.3%和76.2%,*POLE*基因核酸外切酶结构域非致病变异与*POLE*基因野生型患者5年无复发生存率相似^[47]。

(2) MMR/MSI状态检测:推荐MMR蛋白(免疫组织化学法)或MSI(PCR法或高通量测序方法)检测。免疫组织化学法检测4个MMR蛋白(MLH1、PMS2、MSH2和MSH6)的表达情况。肿瘤细胞核4个MMR蛋白表达完整/正常为pMMR,肿瘤细胞核一个或多个MMR蛋白表达缺失/异常为dMMR。MMR蛋白免疫组织化学检测结果的判读需要紧密结合内对照细胞(与肿瘤细胞紧密相邻的间质细胞和炎症细胞)的染色状态。dMMR或MSI-H可判断为MMRd。理论上MMR蛋白免疫组织化学检测与DNA MSI检测(PCR或高通量测序)检测结果应具有高度一致性。但每种方法都有其优点与局限性,实际工作中有时候需要互相补充。值得注意的是,在少数子宫内膜癌病例中肿瘤组织的MMR/MSI状态具有异质性,可能会导致MMR蛋白免疫组织化学检测与DNA MSI检测结果不一致,MMR蛋白免疫组织化学检测可以更直观地观察到这种异质性。

(3) p53状态:推荐p53蛋白表达(免疫组织化学法)或*TP53*基因突变(高通量测序方法)检测进行判断。TCGA研究^[10]中,*TP53*基因突变在copy-number high和copy-number low两个分子表型中互斥。Copy-number high(serous-like)组常见*TP53*基因突变(突变类型包括无义突变、错义突变、插入缺失、移码突变和剪切变异,即影响p53蛋白氨基酸序列的突

变), 发生比例约92.0%。因此, *TP53*基因突变可用于替代copy-number high分型, 而p53蛋白免疫组织化学检测和*TP53*基因突变一致性可达92.1%^[57], 临床实践中采用p53蛋白免疫组织化学检测更易实现, 但需注意由此可能导致约15%的copy-number high人群被分类到NSMP组^[10, 58]。p53蛋白免疫组织化学表达呈现完全阴性、细胞核弥漫强阳性表达或细胞质表达时, 为p53蛋白表达异常, 提示*TP53*基因为突变状态。p53蛋白表达呈现细胞核散在阳性时, 为p53蛋白表达正常, 提示*TP53*基因为野生型状态。高通量方法检测*TP53*基因突变建议覆盖*TP53*基因所有外显子区及邻近剪切位点, 发生任何无义突变、错义突变、插入缺失、移码突变和剪切变异等变异, 提示*TP53*基因为突变状态^[10]。*TP53*基因发生同义突变或无任何突变, 可判断*TP53*基因为野生型状态。需要留意的是, *TP53*基因大片段缺失也可能造成p53蛋白功能异常, 若基因检测结果与p53蛋白免疫组织化学(判读与染色没有问题的前提下)及形态学结果不符合, 必要时可以进行*TP53*基因大片段缺失的检测。

2.2.4 分子分型检测方案

(1) 基本推荐(经济性): 联合*POLE*基因热点突变检测(Sanger测序)、MMR蛋白检测(免疫组织化学法)/MSI检测(PCR法)和p53蛋白检测(免疫组织化学法)进行分子分型(2A类)。

(2) 可选推荐(国内检测现状): 采用高通量测序方法检测*POLE*基因突变、MSI状态和*TP53*基因突变进行分子分型(2B类)。*POLE*基因突变检测包括热点突变检测(2A类)或*POLE*基因核酸外切酶结构域致病突变检测(2B类)。

(3) 其他组合选择(各医疗单位可及性): 除上述方案之外, 推荐能明确*POLE*基因突变状态、MMR/MSI状态、p53状态的方法组合(3类)。

2.2.5 分子分型的判读顺序

3%~5%的患者存在多重分子亚型(multiple classifier)^[48, 59-60], 针对多重分子亚型病例的预后研究提示, 同时发生*POLE* mut和p53 abn的病例, 建议归类为*POLE* mut^[45, 59]; 同时发生*POLE* mut和MMRd的病例, 建议归类为*POLE* mut^[47]; 同时发生MMRd和p53 abn的病例, 建议归类为MMRd^[45-46, 60]。因此分子分型建议遵循以下判读顺序(图2): ① 首先依据*POLE*基因检测结果进行判断, 发生*POLE*基因致病变异时, 则判定为*POLE* mut; ② 在*POLE*基因为野生型或发生非致病变异时, 再依据MMR/MSI状态进行判断, 若为dMMR或MSI-H, 则判定为MMRd; ③ 若MMR/MSI状态为pMMR或MSS(MSI-L和MSS均归类为MSS)时, 进一步依据p53状态进行判断, 若p53蛋白表达异常或*TP53*基因为突变状态, 则判定为p53 abn, 若p53蛋白表达正常或*TP53*基因为野生型状态, 则判定为NSMP(2A类)。

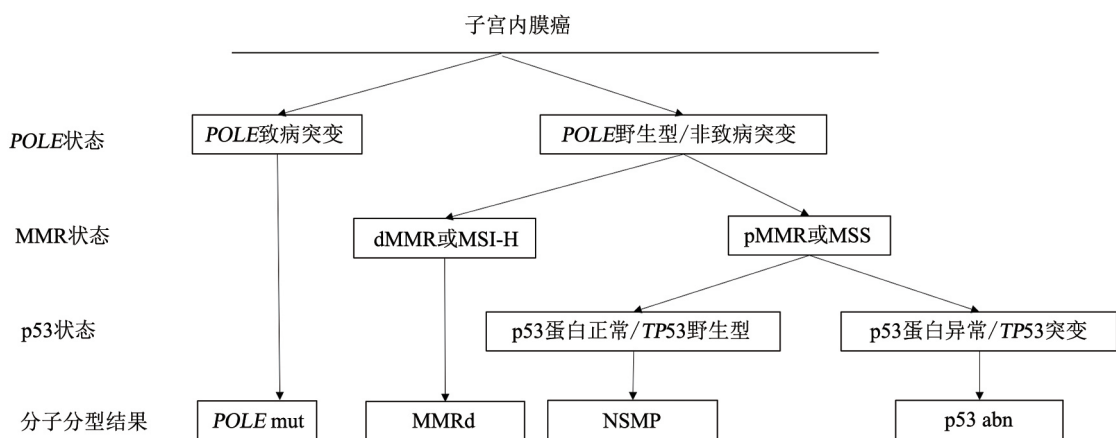


图2 分子分型推荐检测路径^[60]

本图MSS包含MSI-L和MSS。2019年ESMO指南建议取消MSI-H和MSI-L描述, 推荐MSI检测结果分为MSI和MSS, 将MSI-H归类为MSI, 将MSI-L和MSS归类为MSS

2.3 临床解读

2.3.1 分子分型预后风险评估价值

ProMisE分型方法在低、中、高危的子宫内膜癌患者中被证实具有预后指导价值。*POLE* mut预后最好，MMRd/NSMP预后居中，p53 abn预后最差，这与传统临床病理学评估结果可能存在不一致的现象^[48]。Trans-PORTEC回顾性研究PORTEC-1和2中-高危子宫内膜癌，探究雌激素受体（estrogen receptor, ER）/孕激素受体（progesterone receptor, PR）表达、*CTNNB1*基因突变、L1CAM表达、LVSI及分子分型与复发风险的关系，依据分子分型结果对临床病理学评估的中-高危患者进一步细分，其中15%的患者被调整为高危、50%的患者被调整为低危，通过分子分型提升了早期子宫内膜癌复发风险评估的准确性^[12]。

2.3.1.1 2021 ESGO/欧洲放射肿瘤学会（European Society for Therapeutic Radiation Oncology, ESTRO）/欧洲病理学家协会（European Society of Pathologists, ESP）指南提出分子分型预后分层要点

① I~II期的*POLE* mut子宫内膜癌（无残留病灶）归类为低危组^[10]；② IA期的p53 abn和（或）非子宫内膜样肿瘤（无子宫肌层浸润）归类为中危组；③ I~IVA期的p53 abn子宫内膜

癌和NSMP/MMRd非子宫内膜样肿瘤（发生子宫肌层浸润、无残留病灶）归类为高危组。传统临床病理学评估的低危子宫内膜癌患者，不建议辅助治疗^[13]。已知分子分型的I~II期[本共识采用2009年国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）分期]*POLE* mut子宫内膜癌患者，可考虑省略辅助治疗^[13]。因此，低危患者在进行分子分型时，可考虑省略*POLE*基因突变分析（证据不足，存在争议），但仍推荐进行MMR/MSI状态和p53状态检测^[13]，考虑到极少患者表现*POLE* mut和p53 abn双重分子表型特征^[59, 61]，对被判读为p53 abn的低危子宫内膜癌患者，仍建议补充*POLE*基因突变检测。

2.3.1.2 基于分子分型的预后风险定义

ISGyP指南推荐，传统的病理学特征（如组织学类型、组织学级别、子宫肌层浸润程度和LVSI）是评估子宫内膜癌患者预后风险的重要因素^[14]。组织病理学分类依照WHO女性生殖器官肿瘤分类标准（第5版）进行^[62]。推荐对子宫内膜癌进行FIGO分级，G1和G2是低级别，G3是高级别。评估子宫肌层浸润程度时，需考虑子宫内膜和子宫肌层衔接处情况^[63]。分子分型给常规形态学特征增加了另一维度的信息，建议整合到病理报告中（表2）。

表2 子宫内膜癌预后风险评估定义

组别	分子分型未知 ^[6, 13]	分子分型已知 ^[13]
低危组	IA期，子宫内膜样癌+G _{1,2} +阴性或局灶LVSI	I~II期， <i>POLE</i> mut型子宫内膜癌，无残留病灶；IA期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌+G _{1,2} +阴性或局灶LVSI
中危组	IB期，子宫内膜样癌+G _{1,2} +阴性或局灶LVSI； IA期，子宫内膜样癌+G ₃ +阴性或局灶LVSI； IA期，非子宫内膜样肿瘤（浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、癌肉瘤、混合性癌），无肌层浸润	IB期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌+G _{1,2} +阴性或局灶LVSI； IA期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌+G ₃ +阴性或局灶LVSI； IA期，p53 abn型和（或）非子宫内膜样肿瘤（浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、癌肉瘤、混合性癌），无肌层浸润
中-高危组	IA期，子宫内膜样癌+弥漫LVSI+不论级别和肌层浸润深度；IB期，子宫内膜样癌+G ₃ +不论LVSI状态；II期	I期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌+弥漫LVSI+不论级别和肌层浸润深度；IB期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌+G ₃ +不论LVSI状态；II期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌
高危组	III~IVA期，无残留病灶；I~IVA期，非子宫内膜样肿瘤（浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、癌肉瘤、混合性癌），肌层浸润，无残留病灶	III~IVA期，MMRd/NSMP子宫内膜样癌，无残留病灶； I~IVA期，p53 abn型子宫内膜癌，肌层浸润，无残留病灶； I~IVA期，MMRd/NSMP浆液性癌、未分化癌、癌肉瘤，肌层浸润，无残留病灶
晚期转移	III~IVA期，有残留病灶；IVB期	III~IVA期，有残留病灶的任何分子分型；IVB期，任何分子分型

局灶LVSI定义为肿瘤周边存在一个阳性点；弥漫LVSI定义为多位点或者弥漫性分布的LVSI，或5个及以上的淋巴血管存在肿瘤细胞

一项真实世界研究^[61]显示,部分高级别或II~III期子宫内膜癌分子分型结果是预后相对较好的*POLE* mut或MMRd亚型,基于分子分型评估的复发风险低于基于ESMO指南病理学评估的复发风险。PORTEC-3研究^[64]提示,对于高级别或高危子宫内膜癌,分子分型会影响辅助治疗方案。当分子分型工具不可及时,建议采用传统的临床病理学特征进行分型(表2)。

2.3.2 分子分型和临床辅助治疗决策

分子分型对于辅助治疗具有指导作用,在高级别和(或)高危子宫内膜癌患者中对5年无复发生存率和5年总生存率的影响更为显著^[45]。PORTEC-3研究^[45]评估辅助放化疗对高危子宫内膜癌(I A期G₃子宫内膜样癌伴深肌层浸润或LVSI、I B期G₃子宫内膜样癌、II~III期子宫内膜样癌或I~III期浆液性癌或透明细胞癌)5年总生存率的影响,结果显示,与辅助放疗相比,辅助放化疗并未提高总人群的5年总生存率(81.8% vs 76.7%, $P=0.11$); p53 abn亚组患者,辅助放化疗可显著提高5年无复发生存率(58.6% vs 36.2%, $P=0.021$)和5年总生存率(64.9% vs 41.8%, $P=0.049$)(表3), *POLE* mut/MMRd/

NSMP亚型患者,辅助放化疗和辅助放疗的5年无复发生存率和总生存率差异无统计学意义($P>0.05$),提示分子分型是对高危患者复发风险评估的重要补充。

正在进行的基于分子分型的前瞻性临床研究包括PORTEC-4a和TAPER(表3),还有即将开展的RAINBO伞形研究(<https://www.nvog.nl/koepels-en-pijlers/pijler-oncologie/dgog/lopende-studies/rainbo/>)。回顾性Trans-PORTEC研究^[12]和正在进行的前瞻性PORTEC-4a、TAPER、RAINBO研究逐步明确了分子分型在子宫内膜癌患者临床诊疗中的发展方向和应用价值,期待后续研究在预后风险评估、指导辅助治疗和药物治疗{多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂治疗、内分泌治疗、免疫治疗}等方面积累高质量的数据,从而完善子宫内膜癌的疾病管理。

3 复发或转移子宫内膜癌的生物标志物检测

3.1 临床问题:复发或转移的子宫内膜癌患者分子检测的选择及其临床价值

(1) III~IV期或复发的浆液性子宫内膜癌患者,推荐采用免疫组织化学法或荧光原位杂交

表3 基于分子分型的临床研究

研究者	研究名称	入组人群	病例数	治疗方案
Nout等 ^[65]	PORTEC-2	年龄>60岁, I C期, G _{1,2} , 或 I B期, G ₃ ; II A期, 任何年龄(除G ₃ 伴深肌层浸润之外)	427	盆腔外照射放疗 vs 阴道近距离放疗
León-Castillo等 ^[45]	PORTEC-3 (前瞻性)	I A期, 子宫内膜样癌, G ₃ 伴LVSI; I B期, 子宫内膜样癌, G ₃ ; II~III期, 子宫内膜样癌; I~III期, 非子宫内膜样癌	410	盆腔放化疗 vs 盆腔放疗
Wortman等 ^[66]	PORTEC-4a (前瞻性)	I A期, 伴肌层浸润, G ₃ ; I B期, G _{1,2} , 年龄≥60岁和(或)伴LVSI; I B期, G ₃ , 不伴LVSI; II期(镜下隐匿性癌), G ₁	50	盆腔外照射放疗 vs 阴道近距离放疗 vs 观察
Jessica McAlpine等 (NCT04705649, 招募中)	TAPER (前瞻性)	I A期(不局限于息肉), G ₃ (伴或不伴LVSI), pN ₀ ; I B期, G ₁ pN ₀ , 或G ₂ pN ₀ 伴或不伴LVSI; I B期, G ₃ 不伴LVSI, pN ₀ ; II期(镜下隐匿性癌), G _{1,2} , 不伴弥漫LVSI, pN ₀	276	观察 vs 标准治疗
Helen Mackay	RAINBO (前瞻性)	<i>POLE</i> mut, 子宫内膜癌, 不论分期	CCTG (n=100)	观察
Judith Kroep	RAINBO (前瞻性)	MMRd, II~III期子宫内膜癌	DGOG (n=300)	放疗 vs 放疗 + Dostarlimab-gxly
Alexandra Leary	RAINBO (前瞻性)	p53 abn, 子宫内膜癌, 不论分期	GINECO (n=485)	放化疗 vs 放疗+尼拉帕利
Melanie Powell	RAINBO (前瞻性)	NSMP, II~III期子宫内膜癌	NCRI (n=698)	放化疗 vs 放疗+内分泌治疗

(fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 实验检测HER2蛋白水平或基因扩增状态, 评估抗HER2靶向治疗的机会(2A类)。

(2) 推荐采用高通量测序方法检测TMB、*NTRK*基因融合, 以评估免疫治疗或*NTRK*靶向治疗的机会(2A类)。同时可考虑检测更多的靶点, 如*PIK3CA*、*KRAS*、*AKT1*、*FBXW7*和*PTEN*等, 寻求跨癌种用药适应证及泛癌种临床试验入组机会(3类)。

3.2 文献综述和分析

3.2.1 分子遗传特征

不同组织病理学亚型的子宫内膜癌患者有特定的形态学和分子遗传特征。子宫内膜样癌倾向于发生MSI、*POLE*、*PTEN*、*KRAS*、*CTNNB1*、*PIK3CA*、*MLH1*基因启动子甲基化等改变^[4]; 非子宫内膜样肿瘤则容易出现*TP53*基因突变^[8](表4)。分子遗传特征决定了子宫内膜癌患者靶向治疗的用药逻辑和依据。

3.2.2 免疫治疗生物标志物

免疫治疗已获批用于复发或转移性子宫内膜癌患者的治疗, 目前获批的药物主要是针对PD-1靶点的单克隆抗体, 如pembrolizumab、nivolumab和dostarlimab-gxly。获批的伴随诊断分子标志物有dMMR、MSI-H和TMB-H(表5)。子宫内膜癌dMMR发生比例为17%~33%^[69-70]。2017年, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准pembrolizumab用于不可手术或转移的dMMR/MSI-H实体瘤的后线治疗^[71-72]。2019年, 美国FDA批准pembrolizumab联合仑伐替尼治疗既往治疗进展的MSS/pMMR子宫内膜癌, 客观缓解率(objective response rate, ORR)达36%, 且对浆液性癌具有显著活性^[73-74]。2020年, nivolumab作为发生dMMR的复发、转移或高危子宫内膜癌的可选治疗方案^[73-74]。2021年6月, 美国FDA批准Dostarlimab-gxly用于既往接受铂类药物化疗或化疗进展的发生dMMR子宫内膜癌患者, ORR为42%^[75]。基于KEYNOTE-158研究^[76], 2020年, 美国FDA批准TMB作为

pembrolizumab的泛癌种生物标志物, 该研究纳入了15例TMB \geq 10 muts/Mb的子宫内膜癌患者, ORR达到46.7%, 而TMB-L组ORR仅为6%。因此, NCCN指南推荐, 对于复发、转移或高危的子宫内膜癌患者, 可考虑进行TMB检测, 用于指导pembrolizumab用药^[77]。一些其他免疫联合治疗的III期临床研究正在进行中, 如免疫联合化疗(dostarlimab-gxly联合卡铂和紫杉醇对比单独化疗, RUBY研究)、免疫联合靶向治疗(pembrolizumab+lenvatinib对比化疗, LEAP-1研究)、免疫联合PARP抑制剂(nivolumab+rucapalib, NCT03951415; durvalumab+olaparib, NCT03572478)和免疫联合抗血管生成药物(atezolizumab+bevacizumab, NCT03526432), 期待后续发布的结果能带来高质量的研究证据。

3.2.3 靶向治疗生物标志物

67%~91%的子宫内膜癌患者中存在至少一个可能提示美国FDA批准药物或临床试验阶段药物靶点的基因变异^[87-88]。美国FDA已批准的子宫内膜癌用药靶点有*NTRK*和HER2(表9)。*NTRK*融合基因在实体瘤中的整体检出率仅为0.5%~1.0%^[89], 目前美国FDA批准拉罗替尼和恩曲替尼用于复发或转移的子宫内膜癌患者^[90], 该药物在实体瘤中的ORR可达57%~79%^[91-92]。约30%的子宫浆液性癌存在HER2过表达。一项II期随机临床研究^[93]发现, 在HER2过表达的子宫浆液性癌患者中, 一线治疗时在卡铂联合紫杉醇的基础上联用曲妥珠单抗可显著延长4.6个月的中位无进展生存期。此外, 在复发子宫内膜癌患者中同样有临床获益^[94-95]。有研究^[96]报道, HER2过表达或*ERBB2*基因突变的晚期实体瘤患者可考虑使用曲妥珠单抗偶联药物trastugumab deruxtecan治疗, 入组2例子宫内膜癌患者均达到部分缓解。

3.2.4 其他生物标志物

目前还有一些泛癌种临床研究探究PI3K/AKT/mTOR、*KRAS*、*AKT1*、*FGFR2*、*FBXW7*和*PTEN*基因等靶向治疗效果(表6); *PIK3CA*

表 4 不同组织学类型子宫内膜癌分子遗传特征和分子分型比较

Bokhman 组织学	I 型 (约65%)			II 型 (约35%)			鳞癌 (0.6%)	黏液癌	透明细胞癌 (2%~3%)	去未分化癌 ^{〔41, 53〕}			
	子宫内腺样癌 (65%)			浆液性癌 (10%)							癌肉瘤 (2%~6%)	黏液癌	透明细胞癌 (2%~3%)
	G1	G2	G3										
<i>POLE</i> mut	7%	5%	17%	0%	5%	4%	NA	NA	4%	NA	12%		
MMRd	26%	31%	54%	0%	7%	10%	NA	NA	10%	NA	44% ^{〔41〕}		
NSMP	65%	56%	9%	0%	14%	42%	NA	NA	42%	NA	25%		
p53 abn	2%	8%	20%	100%	74% ^{〔33〕}	44% ^{〔41, 53〕}	NA	NA	44% ^{〔41, 53〕}	NA	19%		
遗传学 变异	<i>POLE</i> (13.0%~16.0%) ^{〔4〕} ;	<i>TP53</i> (59.0%~93.0%) ^{〔4, 14, 67〕} ;	<i>TP53-L</i> (28.0%~46.0%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>TP53</i> (44.0%~91.0%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>TP53</i> (44.0%~91.0%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>TP53-L</i> (28.0%~46.0%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>TP53-L</i> (13.3%) ^{〔67〕} ;	<i>TP53-L</i> (22.2%) ^{〔67〕} ;	<i>TP53-L</i> (28.0%~46.0%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>TP53-L</i> (22.2%) ^{〔67〕} ;	<i>PTEN</i> (71.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>MLH1</i> 启动子 ^{〔4〕} ;	<i>AR/ER/PR</i> (27.4%~60.0%) ^{〔67〕} ;	<i>SPOP</i> (50.0%) ^{〔41〕} ;	<i>PIK3CA</i> (22.0%~40.0%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>PIK3CA</i> (22.0%~40.0%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>SPOP</i> (50.0%) ^{〔41〕} ;	<i>ER/PR</i> (74.0%~66.0%) ^{〔67〕} ;	<i>MGMT</i> (56.0%) ^{〔67〕} ;	<i>SPOP</i> (50.0%) ^{〔41〕} ;	<i>ER/PR</i> (49.0%~40.0%) ^{〔67〕} ;	<i>ARID1A</i> (71.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>PTEN</i> 缺失 (70.0%) ^{〔67〕} (64.0%~80.0%) ^{〔4, 14〕} ;	<i>MGMT</i> (53.0%) ^{〔67〕} ;	<i>FBXW7</i> (33.0%) ^{〔41〕} ;	<i>FBXW7</i> (11.0%~39.0%) ^{〔4〕} ;	<i>FBXW7</i> (11.0%~39.0%) ^{〔4〕} ;	<i>FBXW7</i> (33.0%) ^{〔41〕} ;	<i>PTEN</i> (50.0%) ^{〔67〕} ;	<i>ER/PR</i> (49.0%~40.0%) ^{〔67〕} ;	<i>FBXW7</i> (33.0%) ^{〔41〕} ;	<i>PTEN</i> (50.0%) ^{〔67〕} ;	<i>KMT2B</i> (71.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>ER/PR</i> (81.0%~70.0%) ^{〔67〕} ;	<i>PIK3CA</i> (15.0%~41.9%) ^{〔4, 14, 67〕} ;	<i>KMT2D</i> (33.0%) ^{〔41〕} ;	<i>PTEN</i> (11.0%~33.0%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>PTEN</i> (11.0%~33.0%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>KMT2D</i> (33.0%) ^{〔41〕} ;	<i>BR4F/KRAS/NRAS</i> (40.7%) ^{〔67〕} ;	<i>CTNNB1</i> (44.4%) ^{〔67〕} ;	<i>KMT2D</i> (33.0%) ^{〔41〕} ;	<i>BR4F/KRAS/NRAS</i> (40.7%) ^{〔67〕} ;	<i>PIK3CA</i> (43.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>PIK3CA</i> (22.0%~59.0%) ^{〔4, 14, 67〕} ;	<i>PPP2R1A</i> (19.0%~43.0%) ^{〔4, 14〕} ;	<i>PIK3CA</i> (33.0%) ^{〔41〕} ;	<i>PPP2R1A</i> (13.0%~28.0%) ^{〔4〕} ;	<i>PPP2R1A</i> (13.0%~28.0%) ^{〔4〕} ;	<i>PIK3CA</i> (33.0%) ^{〔41〕} ;	<i>KRAS</i> (20.0%) ^{〔67〕} ;	<i>KRAS</i> (20.0%) ^{〔67〕} ;	<i>PIK3CA</i> (33.0%) ^{〔41〕} ;	<i>KRAS</i> (20.0%) ^{〔67〕} ;	<i>PIK3R1</i> (43.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>ARID1A</i> (35.0%~55.0%) ^{〔4, 14〕} ;	<i>FBXW7</i> (11.7%~30.2%) ^{〔4, 14, 67〕} ;	<i>PD-L1</i> amp (25.0%) ^{〔67〕} ;	<i>PD-L1</i> amp (25.0%) ^{〔67〕} ;	<i>PD-L1</i> amp (25.0%) ^{〔67〕} ;	<i>BRC42</i> (33.0%) ^{〔67〕} ;	<i>PD-L1</i> ^{〔67〕} ;	<i>PD-L1</i> ^{〔67〕} ;	<i>PD-L1</i> ^{〔67〕} ;	<i>PD-L1</i> ^{〔67〕} ;	<i>CTCF</i> (57.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>PIK3R1</i> (9.0%~43.0%) ^{〔4, 14〕} ;	<i>ERBB2</i> amp (17.0%) ^{〔67〕} ;	<i>ARID1A</i> (10.0%~24.0%) ^{〔4〕} ;	<i>ARID1A</i> (10.0%~24.0%) ^{〔4〕} ;	<i>ARID1A</i> (10.0%~24.0%) ^{〔4〕} ;	<i>PTEN</i> 缺失 (0.0%~25.5%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>EGFR</i> amp (22.0%) ^{〔67〕} ;	<i>PD-L1</i> 缺失 ^{〔67〕} ;	<i>PTEN</i> 缺失 (0.0%~25.5%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>EGFR</i> amp (22.0%) ^{〔67〕} ;	<i>KMT2D</i> (43.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>KRAS</i> (24.0%~43.0%) ^{〔4, 14, 67〕} ;	<i>CHD4</i> (16.3%) ^{〔14〕} ;	<i>ATM</i> (18.0%) ^{〔41〕} ;	<i>ATM</i> (18.0%) ^{〔41〕} ;	<i>ATM</i> (18.0%) ^{〔41〕} ;	<i>HER2</i> amp (12.0%) ^{〔67〕} ;	<i>C-MET</i> amp ^{〔67〕} ;	<i>TP53</i> (29.0%) ^{〔67〕} ;	<i>KRAS</i> (24.0%~43.0%) ^{〔4, 14, 67〕} ;	<i>HER2</i> amp (12.0%) ^{〔67〕} ;	<i>TP53</i> (29.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>CTNNB1</i> (19.0%~37.0%) ^{〔4, 14, 67〕} ;	<i>CSMD3</i> (11.6%) ^{〔14〕} ;	<i>COL1A1</i> (11.6%) ^{〔14〕} ;	<i>CSMD3</i> (11.6%) ^{〔14〕} ;	<i>CSMD3</i> (11.6%) ^{〔14〕} ;	<i>C-MET</i> amp ^{〔67〕} ;	<i>C-MET</i> amp ^{〔67〕} ;	<i>CTNNB1</i> (29.0%) ^{〔67〕} ;	<i>CTNNB1</i> (19.0%~37.0%) ^{〔4, 14, 67〕} ;	<i>C-MET</i> amp ^{〔67〕} ;	<i>CTNNB1</i> (29.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>PD-L1/1</i> amp (31.0%) ^{〔67〕} ;	<i>COL1A1</i> (11.6%) ^{〔14〕} ;	<i>CCNE1</i> amp ^{〔67〕} ;	<i>CCNE1</i> amp ^{〔67〕} ;	<i>CCNE1</i> amp ^{〔67〕} ;	<i>HNF-1β</i> ^{〔67〕} ;	<i>CCNE1</i> amp ^{〔67〕} ;	<i>KRAS</i> (14.0%) ^{〔67〕} ;	<i>PD-L1/1</i> amp (31.0%) ^{〔67〕} ;	<i>HNF-1β</i> ^{〔67〕} ;	<i>KRAS</i> (14.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>BRC42</i> (25.5%) ^{〔67〕} ;	<i>CCNE1</i> amp ^{〔4〕} ;	<i>BRC41/2</i> ^{〔67〕} ;	<i>BRC41/2</i> ^{〔67〕} ;	<i>BRC41/2</i> ^{〔67〕} ;	<i>ARID1A</i> (17.0%) ^{〔67〕} ;	<i>CHD4</i> ^{〔67〕} ;	<i>CCND1</i> (29.0%) ^{〔67〕} ;	<i>BRC42</i> (25.5%) ^{〔67〕} ;	<i>ARID1A</i> (17.0%) ^{〔67〕} ;	<i>CCND1</i> (29.0%) ^{〔67〕} ;		
	<i>TP53-L</i> (5.0%~23.7%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>L1CAM</i> ^{〔4〕} ;	<i>WNT</i> ;	<i>WNT</i> ;	<i>WNT</i> ;	<i>WNT</i> ;	<i>WNT</i> ;	<i>ERBB2</i> ;	<i>TP53-L</i> (5.0%~23.7%) ^{〔4, 67〕} ;	<i>L1CAM</i> ^{〔4〕} ;	<i>ERBB2</i> (29.0%) ^{〔67〕} ;		
信号转导 通路	<i>PI3K/AKT/mTOR</i> ;	<i>PI3K/AKT/mTOR</i> ;	<i>ERBB2</i> ;	<i>ERBB2</i> ;	<i>ERBB2</i> ;	<i>PI3K/AKT</i> ;	<i>WNT</i> ;	<i>PI3K/AKT</i> ;	<i>PI3K/AKT/mTOR</i> ;	<i>PI3K/AKT/mTOR</i> ;	<i>PI3K/AKT/mTOR</i> ;		
预后	好	好	差	差	差	差	差	差	差	差	差		

NA: 缺省 (not applicable) ; -L: 表示人群中突变概率相对较低

表5 复发或转移性子官内膜癌患者的免疫治疗研究

生物标志物	患者特征	病例数 <i>n</i>	临床研究	获批	药物	ORR	mPFS/月	参考文献
TMB-H	泛实体瘤	16	KEYNOTE-158	美国FDA获批	Pembrolizumab	46.70%	2.1	[76]
dMMR/ MSI-H	复发	49	KEYNOTE-158	美国FDA获批	Pembrolizumab	57.10%	25.7	[71, 78]
	晚期或复发	71	GARNET-A1	美国FDA获批	Dostarlimab-gxly	42.30%	8.1	[79]
dMMR	复发/转移/高危	42	NCI-MATCH (Z1D-A)	Phase II	Nivolumab	36.00%	NR	[80]
	复发	35	PHAEDRA	Phase II	Durvalumab	43.00%	NR	[81]
	复发	15	NCT02912572	Phase II	Avelumab	26.70%	NR	[82]
MSI-H/ dMMR	转移	11	KEYNOTE-146	美国FDA获批	Pembrolizumab+ lenvatinib	63.60%	18.9	[73-74]
MSS/pMMR	转移	94	KEYNOTE-146	美国FDA获批	Pembrolizumab+ lenvatinib	36.20%	5.4	[73-74]
All comers	晚期	827	KEYNOTE-775	美国FDA获批	Pembrolizumab+ lenvatinib vs doxorubicin	31.90% vs 14.70%	7.2 vs 3.8	[83]
pMMR	晚期	697	KEYNOTE-775	美国FDA获批	Pembrolizumab+ lenvatinib vs doxorubicin	30.30% vs 15.10%	6.6 vs 3.8	[83]
All comers	复发	54	NCT03367741	Phase II	Nivolumab+cabozantinib vs nivolumab	25.00%	5.3	[84]
	复发	15	NCT01375842	Phase I a	Atezolizumab	13.00%	NR	[85]
PD-L1阳性	晚期/转移	24	KEYNOTE-28	Phase I b	Pembrolizumab	13.00%	1.8	[78, 86]

NR: 未达到 (not reached); mPFS: 中位无进展生存期 (median progression-free survival)

在子宫内膜癌中发生比例为22%~59%，目前针对该靶点泛癌种研究的药物有alpelisib (ORR为6.0%，唯一1例完全缓解的为子宫内膜癌，另有1例部分缓解)^[97]、samositib (晚期子宫内膜癌患者ORR为16.0%)^[98]、sapanisertib (针对后线泛实体瘤，ORR为13.6%，该研究入组2例子官内膜癌患者，其中1例达到部分缓解)^[99]。AKT1 E17K (NCI-MATCH EAY131-Y): 入组6例AKT1 E17K突变的子宫内膜癌患者，采用AKT抑制剂capiwasertib治疗，1例达到完全缓解，治疗持续时间35.6个月^[100]。FGFR (NCI-MATCH EAY131-W): 针对FGFR突变和融合的AZD4547 (一种FGFR抑制剂)，总人群的ORR约8.0%；入组4例FGFR 2/3点突变的子宫内膜癌患者，2例疾病稳定，1例疾病进展^[101]。KRAS G12C: 针对KRAS G12C突变的泛癌种研究，入组2例KRAS G12C突变的子宫内膜癌患者，1例达到部分缓解，治疗持续时间6.9个月^[102]。FBXW7: 针对FBXW7突变的复发浆液性癌，采用WEE1抑制剂adavosertib治疗，ORR达29.4%，中位无进展生存期达6.1个月。IMMU-132-01研究针对TROP靶点，sacituzumab

govitecan治疗难治性子官内膜癌的ORR达22.0%，总生存期为11.9个月^[103]。

3.2.5 ER/PR阳性

内分泌治疗常用于有生育需求的复发子宫内膜癌患者，其ORR达55%^[110]。低级别子宫内膜样、ER/PR阳性的子宫内膜癌患者获益最大^[6]。但ER表达状态并不是内分泌治疗的决定性标志物，一些研究^[111-112]表明，ER阴性患者同样可受益。内分泌治疗药物包括醋酸甲羟孕酮、合成孕激素、促黄体素释放激素 (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 拮抗剂，他莫昔芬和新一代选择性ER调节剂，每种药物都有不同的分子机理，药物活性不同^[112]，优先考虑孕激素^[113]，替代性选择是芳香化酶抑制剂、他莫昔芬和氟维司群。PARAGON研究^[114]纳入82例复发、ER/PR阳性的子宫内膜癌患者，使用anastrozole治疗的ORR为7%，6个月临床获益率达44%。一项单臂II期研究^[115]纳入35例复发的子宫内膜癌患者，来曲唑联合依维莫司临床获益率可达40%。另一项研究^[116]纳入62例复发、PR阳性子宫内膜癌患者，来曲唑、依维莫司联合二

表6 复发或转移子宫内膜癌的生物标志物

生物标志物	患者特征	病例数 <i>n</i>	临床研究	药物	ORR	mPFS/月	mOS/月	文献
<i>NTRK</i>	实体瘤	55	NCT02637687; NCT02650401	拉罗替尼/恩曲替尼	79.00%	28.3	NA	[89, 92-94]
HER2扩增	浆液性癌	61	NCT01367002	卡铂+紫杉醇+曲妥珠单抗 vs 卡铂+紫杉醇	NA	12.6 vs 8.0	NR	[93]
	实体瘤	60	NCT02564900	Trastuzumab deruxtecan	27.30%	11.0	23.4	[96]
<i>KRAS</i>	p.G12C实体瘤	2/129	NCT03600883	Sotorasib (<i>KRAS</i> 抑制剂)	14.30%	6.9	NR	[102]
	复发子宫内膜癌	54	NCT01011933	Selumetinib (MEK抑制剂)	6.00%	2.3	8.5	[104]
<i>AKT1</i>	p.E17K实体瘤	6/35	NCI-MATCH (EAY131-Y)	Capivasertib (AKT抑制剂)	28.60%	28.4个月随访, 6.0个月的PFS 率达50%	NA	[100]
<i>PTEN</i>	AKT1/TSC晚期子宫内膜癌	73	GOG248	Temsirolimus	20.00%	4.9	NA	[105]
<i>FGFR</i>	<i>FGFR</i> 基因扩增、突变、融合的实体瘤	4/48	NCI-MATCH (EAY131-W)	AZD4547 (<i>FGFR</i> 抑制剂)	8.00%	3.4	NA	[101]
<i>PI3K</i> 信号转导通路	晚期子宫内膜癌	28	NCT02549989	Samotolisib (<i>PI3K/mTOR</i> 抑制剂)	16.00%	2.5	9.2	[98]
<i>PIK3CA</i>	复发子宫内膜癌	11	NRG-GY008	Copanlisb	0.00%	2.8	15.2	[106]
	<i>PIK3CA</i> 实体瘤	134	NCT01219699	Alpelisib	6.00%	NA	NA	[97]
<i>FBXW7</i>	复发浆液性癌	34	NCT04590248	Adavosertib (<i>WEE1</i> 抑制剂)	29.40%	6.1	NA	[107-108]
HRD	复发转移内膜样癌、浆液性癌、混合性癌	120	NRG - GY012	Cediranib vs olaparib vs cediranib+olaparib	NA	2.8 vs 2.0 vs 5.5	NA	[109]
<i>TROP2</i>	难治上皮肿瘤	18/495	IMMU-132-01	Sacituzumab govitecan	22.20%	NA	11.9	[103]

NA: 缺省 (not applicable); NR: 未达到 (not reached), mPFS: 中位无进展生存期 (median progression-free survival); mOS: 中位总生存期 (median overall survival)

甲双胍具有更高的临床获益率 (PR阳性 vs PR阴性: 89.5% vs 27.3%)。内分泌治疗过程中应考虑血栓风险。转移性肿瘤进展过程中ER和PR的表达会发生变化^[6], 原发灶ER和PR状态不能反映复发灶或转移灶的实时状态, 因此对于复发或转移的子宫内膜癌患者推荐进行活检, 进一步确认ER和PR表达情况^[117]。

3.3 临床解读

Ⅲ~Ⅳ期或复发浆液性癌可考虑进行HER2过表达检测, 免疫组织化学法结果有争议时, 推荐采用FISH检测进行确认; 在采用高通量测序技术进行其他靶点检测的同时, 也可以考虑进行*ERBB2*基因扩增检测。阳性患者可考虑曲妥珠单抗靶向治疗。

TMB、MSI和*NTRK*已被美国FDA批准作为

复发或转移性子宫内膜癌患者免疫和靶向用药的伴随诊断生物标志物。复发或转移性子宫内膜癌患者可考虑TMB、MSI、*NTRK*融合基因检测, 检测样本为肿瘤组织和配对正常标本 (外周血), 推荐采用高通量方法进行检测, 可同时检测*PIK3CA*、*KRAS*、*FGFR2*重排或融合、*AKT1*、*FBXW7*、*PTEN*等基因突变和*ERBB2*基因扩增等靶点, 寻求跨癌种用药适应证及泛癌种临床试验入组机会的同时, 还可进行分子分型。

4 结语

本共识依据新近的研究证据, 在子宫内膜癌林奇综合征筛查、分子分型检测、靶向治疗和免疫治疗标志物检测等方面进行了推荐, 并形成共识发布, 以指导与规范中国子宫内膜癌分子检测的临床应用。需要强调的是, 由于分

子分型在诊断、预后风险评估和治疗等方面还缺乏大样本高质量的循证医学证据，部分内容可能仍然存在争议。此外，近年来子宫内膜癌

精准诊疗领域进展迅速，随着高质量研究证据的不断积累，检测共识也需要不断更新和完善。

附录 1 本共识采用的推荐级别

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别证据，专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧

附录 2 名词解释

简称	英文全称	中文全称	释义
MMR	Mismatch repair	错配修复	负责修复DNA复制中出现的碱基错配及几个碱基的插入或缺失
dMMR	Deficient mismatch repair	错配修复缺陷	免疫组织化学检测专用术语，有1个及以上MMR蛋白表达缺失，定义为dMMR
pMMR	Proficient mismatch repair	错配修复正常	免疫组织化学检测专用术语，MLH1、MSH2、MSH6和PMS2蛋白均为阳性表达，定义为pMMR
MS	Microsatellite	微卫星	短的串联重复DNA序列（1~6 bp），常见类型为CA/GA/A/T，多出现在非编码内含子区域，分布于整个基因组，个体差异大
MSI	Microsatellite instability	微卫星不稳定性	DNA复制时插入或缺失突变引起MS序列长度改变（异于正常序列长度），多发生于修复机制缺失时
MSS	Microsatellite stability	微卫星稳定	0 loci（5 loci）或<10%微卫星位点不稳定性（>5 loci），对应于pMMR
MSI-L	MSI-low	低度微卫星不稳定性	介于MSS和MSI-H之间的微卫星状态，对应于pMMR
MSI-H	MSI-high	高度微卫星不稳定性	≥2 loci（5 loci）或30%~40%微卫星位点不稳定性（>5 loci），对应于dMMR
POLE ED	POLE exonuclease domain	POLE基因核酸外切酶结构域	DNA聚合酶ε催化亚基，用于修复DNA复制错误，该基因核酸外切酶结构域，包含9~14号外显子
POLE EDM	POLE exonuclease domain mutation	POLE基因核酸外切酶结构域突变	指POLE基因核酸外切酶结构域发生致病变异
POLE mut	POLE mutation	POLE突变型	分子分型专用术语，表示POLE基因核酸外切酶结构域发生致病变异
MMRd	Mismatch repair deficiency	错配修复功能缺陷	分子分型专用术语，表示dMMR或MSI-H
NSMP	Non-specific molecular profile	非特异性分子谱	分子分型专用术语，通常等同于p53蛋白表达正常，或TP53基因野生型
p53 abn	p53 abnormality	p53蛋白异常/TP53基因突变	分子分型专用术语，表示p53蛋白表达异常，或TP53基因突变型

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6): 394-424.
- [2] SUN P S, SHEN Y, WANG T, et al. Distinct clinical and genetic mutation characteristics in sporadic and Lynch syndrome-associated endometrial cancer in a Chinese population [J]. Cancer Epidemiol, 2021, 73: 101934.
- [3] LU K H, BROADDUS R R. Endometrial cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2053-2064.
- [4] URICK M E, BELL D W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(9): 510-521.
- [5] NITECKI R, WOODARD T, RAUH-HAIN J A. Fertility-sparing treatment for early-stage cervical, ovarian, and endometrial malignancies [J]. Obstet Gynecol, 2020, 136(6): 1157-1169.

- [6] 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.
- [7] BOKHMAN J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma [J] . *Gynecol Oncol*, 1983, 15(1): 10-17.
- [8] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer [J] . *Obstet Gynecol*, 2005, 106(2): 413-425.
- [9] VOSS M A, GANESAN R, LUDEMAN L, et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer—a clinical and pathological evaluation [J] . *Gynecol Oncol*, 2012, 124(1): 15-20.
- [10] Cancer Genome Atlas Research Network, KANDOTH C, SCHULTZ N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [J] . *Nature*, 2013, 497(7447): 67-73.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] CONCIN N, CREUTZBERG C L, VERGOTE I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma [J] . *Virchows Arch*, 2021, 478(2): 153-190.
- [14] CHO K R, COOPER K, CROCE S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group [J] . *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38(Suppl 1): S114-S122.
- [15] CROSBIE E J, RYAN N A J, ARENDS M J, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome [J] . *Genet Med*, 2019, 21(10): 2390-2400.
- [16] LUCHINI C, BIBEAU F, LIGTENBERG M J L, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach [J] . *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1232-1243.
- [17] GAMMON A, JASPERSON K, CHAMPINE M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management [J] . *Appl Clin Genet*, 2016, 9: 83-92.
- [18] TAN M H, MESTER J L, NGEOW J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline *P TEN* mutations [J] . *Clin Cancer Res*, 2012, 18(2): 400-407.
- [19] MUR P, GARCÍA-MULERO S, DEL VALLE J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer [J] . *Genet Med*, 2020, 22(12): 2089-2100.
- [20] BRIGGS S, TOMLINSON I. Germline and somatic polymerase ϵ and δ mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers [J] . *J Pathol*, 2013, 230(2): 148-153.
- [21] PALLES C, CAZIER J B, HOWARTH K M, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas [J] . *Nat Genet*, 2013, 45(2): 136-144.
- [22] FERGUSON S E, ARONSON M, POLLETT A, et al. Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing [J] . *Cancer*, 2014, 120(24): 3932-3939.
- [23] MEYER L A, BROADDUS R R, LU K H. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations [J] . *Cancer Control*, 2009, 16(1): 14-22.
- [24] RYAN N A J, GLAIRE M A, BLAKE D, et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis [J] . *Genet Med*, 2019, 21(10): 2167-2180.
- [25] ESPENSCHIED C R, LADUCA H, LI S W, et al. Multigene panel testing provides a new perspective on Lynch syndrome [J] . *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2568-2575.
- [26] KEMPERS M J, KUIPER R P, OCKELOEN C W, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study [J] . *Lancet Oncol*, 2011, 12(1): 49-55.
- [27] WEISS J M, GUPTA S, BURKE C A, et al. NCCN guidelines® insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 1. 2021 [J] . *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(10): 1122-1132.
- [28] CHAPEL D B, YAMADA S D, COWAN M, et al. Immunohistochemistry for mismatch repair protein deficiency in endometrioid endometrial carcinoma yields equivalent results when performed on endometrial biopsy/curettage or hysterectomy specimens [J] . *Gynecol Oncol*, 2018, 149(3): 570-574.
- [29] ABDULFATAH E, WAKELING E, SAKR S, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: towards early personalized patient management [J] . *Gynecol Oncol*, 2019, 154(3): 467-474.
- [30] MCCONECHY M K, TALHOUK A, LI-CHANG H H, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas [J] . *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2): 306-310.
- [31] SAEED O A M, MANN S A, LUCHINI C, et al. Evaluating mismatch repair deficiency for solid tumor immunotherapy eligibility: immunohistochemistry versus microsatellite molecular testing [J] . *Hum Pathol*, 2021, 115: 10-18.
- [32] MILLS A M, LIOU S, FORD J M, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly

- diagnosed endometrial cancer [J] . Am J Surg Pathol, 2014, 38(11): 1501–1509.
- [33] MOJTAHED A, SCHRIJVER I, FORD J M, et al. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas [J] . Mod Pathol, 2011, 24(7): 1004–1014.
- [34] SHIA J, TANG L H, VAKIANI E, et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel [J] . Am J Surg Pathol, 2009, 33(11): 1639–1645.
- [35] GEURTS-GIELE W R, LEENEN C H, DUBBINK H J, et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers [J] . J Pathol, 2014, 234(4): 548–559.
- [36] HARALDSDOTTIR S, HAMPEL H, TOMSIC J, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations [J] . Gastroenterology, 2014, 147(6): 1308–1316. e1.
- [37] PARSONS M T, BUCHANAN D D, THOMPSON B, et al. Correlation of tumour *BRAF* mutations and *MLH1* methylation with germline mismatch repair (*MMR*) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification [J] . J Med Genet, 2012, 49(3): 151–157.
- [38] EBI H, BANDO H, TANIGUCHI H, et al. Japanese Society of Medical Oncology clinical guidelines: molecular testing for colorectal cancer treatment, 4th edition [J] . Cancer Sci, 2020, 111(10): 3962–3969.
- [39] METCALF A M, SPURDLE A B. Endometrial tumour *BRAF* mutations and *MLH1* promoter methylation as predictors of germline mismatch repair gene mutation status: a literature review [J] . Fam Cancer, 2014, 13(1): 1–12.
- [40] TRABUCCO S E, GOWEN K, MAUND S L, et al. A novel next-generation sequencing approach to detecting microsatellite instability and pan-tumor characterization of 1 000 microsatellite instability-high cases in 67 000 patient samples [J] . J Mol Diagn, 2019, 21(6): 1053–1066.
- [41] DA CRUZ PAULA A, DELAIR D F, FERRANDO L, et al. Genetic and molecular subtype heterogeneity in newly diagnosed early- and advanced-stage endometrial cancer [J] . Gynecol Oncol, 2021, 161(2): 535–544.
- [42] HAMPEL H, PEARLMAN R, BEIGHTOL M, et al. Assessment of tumor sequencing as a replacement for Lynch syndrome screening and current molecular tests for patients with colorectal cancer [J] . JAMA Oncol, 2018, 4(6): 806–813.
- [43] DE LEEUW W J, DIERSSEN J, VASEN H F, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients [J] . J Pathol, 2000, 192(3): 328–335.
- [44] HAMPEL H, FRANKEL W, PANESCU J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients [J] . Cancer Res, 2006, 66(15): 7810–7817.
- [45] LEÓN-CASTILLO A, DE BOER S M, POWELL M E, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(29): 3388–3397.
- [46] BENDIFALLAH S, CANLORBE G, COLLINET P, et al. Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? [J] . Br J Cancer, 2015, 112(5): 793–801.
- [47] LEÓN-CASTILLO A, BRITTON H, MCCONECHY M K, et al. Interpretation of somatic *POLE* mutations in endometrial carcinoma [J] . J Pathol, 2020, 250(3): 323–335.
- [48] 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.
- [49] ZEIMET A G, REIMER D, HUSZAR M, et al. LICAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation [J] . J Natl Cancer Inst, 2013, 105(15): 1142–1150.
- [50] VAN GOOL I C, STELLOO E, NOUT R A, et al. Prognostic significance of LICAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer [J] . Mod Pathol, 2016, 29(2): 174–181.
- [51] KURNIT K C, KIM G N, FELLMAN B M, et al. *CTNNB1* (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence [J] . Mod Pathol, 2017, 30(7): 1032–1041.
- [52] BOSSE T, PETERS E E, CREUTZBERG C L, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials [J] . Eur J Cancer, 2015, 51(13): 1742–1750.
- [53] SANTORO A, ANGELICO G, TRAVAGLINO A, et al. New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines [J] . Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2623.
- [54] 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.
- [55] DEPREEUW J, STELLOO E, OSSE E M, et al. Amplification of 1q32.1 refines the molecular classification of endometrial carcinoma [J] . Clin Cancer Res, 2017, 23(23): 7232–7241.
- [56] STENZINGER A, PFARR N, ENDRIS V, et al. Mutations in *POLE* and survival of colorectal cancer patients—link to disease stage and treatment [J] . Cancer Med, 2014, 3(6): 1527–1538.
- [57] SINGH N, PISKORZ A M, BOSSE T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for *TP53* mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies [J] . J Pathol, 2020, 250(3): 336–345.
- [58] MCALPINE J, LEON-CASTILLO A, BOSSE T. The rise

- of a novel classification system for endometrial carcinoma: integration of molecular subclasses [J] . J Pathol, 2018, 244(5): 538–549.
- [59] LEÓN-CASTILLO A, GILVAZQUEZ E, NOUT R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of multiple-classifier endometrial carcinomas [J] . J Pathol, 2020, 250(3): 312–322.
- [60] VERMIJ L, SMIT V, NOUT R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management [J] . Histopathology, 2020, 76(1): 52–63.
- [61] OBERNDORFER F, MOLING S, HAGELKRUYS L A, et al. Risk reclassification of patients with endometrial cancer based on tumor molecular profiling: first real world data [J] . J Pers Med, 2021, 11(1): 48.
- [62] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. WHO classification of tumours, 5th edition, vol. 4 [M] . Lyon: IARC Press, 2020: 8.
- [63] ALI A, BLACK D, SOSLOW R A. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma [J] . Int J Gynecol Pathol, 2007, 26(2): 115–123.
- [64] DE BOER S M, POWELL M E, MILESHKIN L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2018, 19(3): 295–309.
- [65] NOUT R A, SMIT V T, PUTTER H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial [J] . Lancet, 2010, 375(9717): 816–823.
- [66] WORTMAN B G, BOSSE T, NOUT R A, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial [J] . Gynecol Oncol, 2018, 151(1): 69–75.
- [67] JONES N L, XIU J, CHATTERJEE-PAER S, et al. Distinct molecular landscapes between endometrioid and nonendometrioid uterine carcinomas [J] . Int J Cancer, 2017, 140(6): 1396–1404.
- [68] CHERNIACK A D, SHEN H, WALTER V, et al. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma [J] . Cancer Cell, 2017, 31(3): 411–423.
- [69] DUDLEY J C, LIN M T, LE D T, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade [J] . Clin Cancer Res, 2016, 22(4): 813–820.
- [70] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J] . Science, 2017, 357(6349): 409–413.
- [71] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(1): 1–10.
- [72] MITTICA G, GHISONI E, GIANNONE G, et al. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity [J] . Oncotarget, 2017, 8(52): 90532–90544.
- [73] MAKKER V, TAYLOR M H, AGHAJANIAN C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(26): 2981–2992.
- [74] MAKKER V, RASCO D, VOGELZANG N J, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial [J] . Lancet Oncol, 2019, 20(5): 711–718.
- [75] VOELKER R. Immunotherapy approved for endometrial cancer [J] . JAMA, 2021, 325(21): 2143.
- [76] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1353–1365.
- [77] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, 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.
- [78] MARCUS L, LEMERY S J, KEEGAN P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors [J] . Clin Cancer Res, 2019, 25(13): 3753–3758.
- [79] OAKNIN A, TINKER A V, GILBERT L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial [J] . JAMA Oncol, 2020, 6(11): 1766–1772.
- [80] AZAD N S, GRAY R J, OVERMAN M J, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(3): 214–222.
- [81] ANTILL Y C, KOK P S, ROBLEDO K, et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601) [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 5501.
- [82] KONSTANTINOPOULOS P A, LIU J F, LUO W X, et al. Phase 2, two-group, two-stage study of avelumab in patients (pts) with microsatellite stable (MSS), microsatellite instable (MSI), and polymerase epsilon (*POLE*) mutated recurrent/persistent endometrial cancer (EC) [J] . J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 5502.
- [83] MAKKER V, COLOMBO N, HERRÁEZ A C, et al. A multicenter, open-label, randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer [J] . Gynecol Oncol, 2021, 162(Suppl_1): S4.
- [84] LHEUREUX S, MATEI D, KONSTANTINOPOULOS P A, et al. A randomized phase II study of cabozantinib and nivolumab

- versus nivolumab in recurrent endometrial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 6010.
- [85] LIU J F, GORDON M, VENERIS J, et al. Safety, clinical activity and biomarker assessments of atezolizumab from a phase I study in advanced/recurrent ovarian and uterine cancers [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(2): 314–322.
- [86] OTT P A, BANG Y J, BERTON-RIGAUD D, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2535–2541.
- [87] SOUMERAI T E, DONOGHUE M T A, BANDLAMUDI C, et al. Clinical utility of prospective molecular characterization in advanced endometrial cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5939–5947.
- [88] BROOKS R A, FLEMING G F, LASTRA R R, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4): 258–279.
- [89] COCCO E, SCALTRITI M, DRILON A. *NTRK* fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 731–747.
- [90] CHIANG S, COTZIA P, HYMAN D M, et al. *NTRK* fusions define a novel uterine sarcoma subtype with features of fibrosarcoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(6): 791–798.
- [91] HONG D S, DUBOIS S G, KUMMAR S, et al. Larotrectinib in patients with *TRK* fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 531–540.
- [92] DOEBELE R C, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 271–282.
- [93] FADER A N, ROQUE D M, SIEGEL E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2044–2051.
- [94] MUSSELMAN K, GLYNN S, MOSQUERA J M, et al. Identification of a therapeutic target using molecular sequencing for treatment of recurrent uterine serous adenocarcinoma [J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2019, 28: 54–57.
- [95] SANTIN A D, BELLONE S, ROMAN J J, et al. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 102(2): 128–131.
- [96] TSURUTANI J, IWATA H, KROP I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(5): 688–701.
- [97] JURIC D, RODON J, TABERNERO J, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase α -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in *PIK3CA*-altered solid tumors: results from the first-in-human study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(13): 1291–1299.
- [98] RUBINSTEIN M M, HYMAN D M, CAIRD I, et al. Phase 2 study of LY3023414 in patients with advanced endometrial cancer harboring activating mutations in the PI3K pathway [J]. *Cancer*, 2020, 126(6): 1274–1282.
- [99] VOSS M H, GORDON M S, MITA M, et al. Phase 1 study of mTORC1/2 inhibitor sapanisertib (TAK-228) in advanced solid tumours, with an expansion phase in renal, endometrial or bladder cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(11): 1590–1598.
- [100] KALINSKY K, HONG F X, MCCOURT C K, et al. Effect of capivasertib in patients with an *AKT1* E17K-mutated tumor: NCI-MATCH subprotocol EAY131-Y nonrandomized trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(2): 271–278.
- [101] CHAE Y K, HONG F X, VAKLAVAS C, et al. Phase II study of AZD4547 in patients with tumors harboring aberrations in the FGFR pathway: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol W [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21): 2407–2417.
- [102] HONG D S, FAKIH M G, STRICKLER J H, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1207–1217.
- [103] BARDIA A, MESSERSMITH W A, KIO E A, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 746–756.
- [104] COLEMAN R L, SILL M W, THAKER P H, et al. A phase II evaluation of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886), a selective MEK-1/2 inhibitor in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(1): 30–35.
- [105] MYERS A P, FILIACI V L, ZHANG Y P, et al. Tumor mutational analysis of GOG248, a phase II study of temsirolimus or temsirolimus and alternating megestrol acetate and tamoxifen for advanced endometrial cancer (EC): an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(1): 43–48.
- [106] SANTIN A D, FILIACI V, BELLONE S, et al. Phase II evaluation of copanlisib, a selective inhibitor of PI3KCA, in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma harboring *PIK3CA* hotspot mutations: an NRG oncology study (NRG-GY008) [J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2020, 31: 100532.
- [107] LIU J F, XIONG N, CAMPOS S M, et al. Phase II study of the WEE1 inhibitor adavosertib in recurrent uterine serous carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(14): 1531–1539.
- [108] TAKEBE N, NAQASH A R, O' SULLIVAN COYNE G, et al. Safety, anti-tumor activity, and biomarker analysis in a phase I trial of the once-daily Wee1 inhibitor adavosertib (AZD1775) in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 3834–3844.
- [109] MACKAY H, RIMEL B, BENDER D, et al. NRG GY012: a randomized phase II study comparing single-agent olaparib, single agent cediranib, and the combination of cediranib/olaparib in women with recurrent, persistent or metastatic endometrial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15_suppl):

- TPS5609.
- [110] VAN WEELDEN W J, MASSUGER L F A G, ENITEC, et al. Anti-estrogen treatment in endometrial cancer: a systematic review [J] . Front Oncol, 2019, 9: 359.
- [111] DECRUZE S B, GREEN J A. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review [J] . Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(5): 964-978.
- [112] FRAISON E, KOSTOVA E, MORAN L J, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome [J] . Cochrane Database Syst Rev, 2020, 8(8): CD005552.
- [113] ETHIER J L, DESAUTELS D N, AMIR E, et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis [J] . Gynecol Oncol, 2017, 147(1): 158-166.
- [114] MILESHKIN L, EDMONDSON R, O'CONNELL R L, et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: the PARAGON trial-ANZGOG 0903 [J] . Gynecol Oncol, 2019, 154(1): 29-37.
- [115] SLOMOVITZ B M, JIANG Y, YATES M S, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma [J] . J Clin Oncol, 2015, 33(8): 930-936.
- [116] SOLIMAN P T, WESTIN S N, IGLESIAS D A, et al. Everolimus, letrozole, and metformin in women with advanced or recurrent endometrioid endometrial cancer: a multi-center, single arm, phase II study [J] . Clin Cancer Res, 2020, 26(3): 581-587.
- [117] TANGEN I L, WERNER H M, BERG A, et al. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions [J] . Eur J Cancer, 2014, 50(17): 3003-3010.

(收稿日期: 2021-10-20 修回日期: 2021-11-02)

《子宫内膜癌分子检测中国专家共识 (2021年版) 》 专家组

执笔人:

温 灏 复旦大学附属肿瘤医院
吴焕文 中国医学科学院北京协和医院

专家组组长:

吴小华 复旦大学附属肿瘤医院
梁智勇 中国医学科学院北京协和医院

专家组成员 (按姓名汉语拼音排序):

蔡红兵 武汉大学中南医院
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈晓军 复旦大学附属妇产科医院
程晓东 浙江大学医学院附属妇产科医院
高春英 吉林省肿瘤医院
高雨农 北京大学肿瘤医院
黄 奕 湖北省肿瘤医院
李 力 广西医科大学附属肿瘤医院
林仲秋 中山大学孙逸仙纪念医院
刘爱军 解放军总医院第七医学中心
刘从容 北京大学医学部/北京大学第三医院
刘继红 中山大学肿瘤防治中心
刘淑娟 空军军医大学西京医院
娄 阁 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

曲芑芑 天津市中心妇产科医院
邵建永 中山大学肿瘤防治中心
师晓华 中国医学科学院北京协和医院
苏 丹 中国科学院大学附属肿瘤医院
田小飞 陕西省肿瘤医院
王丹波 中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院
王 静 湖南省肿瘤医院
王 珂 天津市肿瘤医院/天津医科大学肿瘤医院
王 莉 河南省肿瘤医院
吴令英 中国医学科学院肿瘤医院
郝彦凤 山西省肿瘤医院
向 阳 中国医学科学院北京协和医院
杨宏英 云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院
尹如铁 四川大学华西第二医院
张师前 山东大学齐鲁医院
张智弘 江苏省人民医院/南京医科大学第一附属医院
周 琦 重庆大学附属肿瘤医院
周晓燕 复旦大学附属肿瘤医院
朱笕青 中国科学院大学附属肿瘤医院
邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院