doi:10.11659/jjssx.08E023049

·综 述·

子宫内膜癌分子分型的研究进展

苏远华[1],肖雁冰[2] (1.遵义医科大学研究生院,贵州 遵义 563000;2.遵义医科大学附属妇幼保健院妇科,贵州 遵义 563000)

[摘 要] 子宫内膜癌(EC)为女性常见的盆腔恶性子宫肿瘤,其传统分类方法主要是按照组织病理学形态来分型,但这种分类方法具有较高的个人主观性、较低的重复性,且评估预后的价值有限。随着癌症分子机制的研究和基因测序技术的发展,现能够通过研究癌症基因组图谱(TCGA)来重新分类。这种新的分类方法可以帮助医生对EC患者进行更精准的风险评估,为其提供更有效的个性化治疗方案,还能利用TCGA数据预测EC患者的预后情况,有望改善EC患者的治疗结果和生存率。本文总结了国内外关于分子分型在EC中的相关研究进展,以期为临床上EC的诊治提供新的指导和思路。

[关键词] 子宫内膜癌;癌症基因组图谱;分子分型;ProMisE

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-08-12

Research progress on molecular typing of endometrial cancer

SU Yuan-hua[1], XIAO Yan-bing[2] (1.Graduate School, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China; 2.Department of Gynecology, Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China)

Abstract: Endometrial cancer (EC) is a common pelvic malignant uterine tumor in women. The traditional classification method of EC is mainly based on histopathological morphology, while this classification method has high personal subjectivity, low repeatability, and limited value in assessing prognosis. With the research on the molecular mechanisms of cancer and the development of advanced gene sequencing technology, it is now possible to reclassify cancer by studying the cancer genome atlas (TCGA). This new classification method can help doctors to conduct more accurate risk assessments, provide more effective personalized treatment plans for EC patients, and predict the prognosis of EC patients by using TCGA data, which is expected to improve the treatment outcomes and survival rates of EC patients. This paper summarized the related research on molecular typing in EC at home and abroad, in order to provide new guidance and ideas for the diagnosis and treatment of EC in clinical practice.

Keywords: endometrial cancer; the cancer genome atlas; molecular typing; ProMisE

子宫内膜癌(endometrial cancer,EC)是起源于子宫内膜组织的异常细胞增生导致的恶性肿瘤,近年来其患病率逐渐上升,在西方国家的患病率为0.1%~0.2%[1],是我国女性第二高发的生殖系统癌症,且患者逐渐年轻化[2]。EC分子分型已经被国内外的病理学家、妇科肿瘤学家广泛接受,并已被纳入临床实践指南,标志着进入了EC的分子时代。近年来,国内外学者报道的EC分子分型相关研究主要聚焦于其特征,但关于这些特征在临床中的应用报道较少。因此,本文查阅了国内外相关文献,从临床应用角度出发,对EC分子分型指导EC的鉴别诊断和治疗方面的相关研究进行综述,以期为其临床诊疗提供参考。

1 EC传统分型的局限性

Bokhman[3]于1983年对366例EC患者的内分泌、代谢、病理及预后进行研究并提出了Ⅰ型和Ⅱ型EC的二元论分型。Ⅰ型EC是一种荷尔蒙(即雌激素)依赖性肿瘤,临床上较常见,占80%以上,患者群体往往伴随着一系列与代谢和生殖系统相关的并发症,包括肥胖、糖尿病、高血压等代谢性疾病,且常常相互交织,共同影响患者的健康状况。Ⅱ型EC属于非雌激素依赖性肿瘤,其生长和发展不依赖于雌激素的刺激。在组织病理学上,Ⅱ型EC主要包括子宫内膜浆液性癌、透明细胞癌以及癌肉瘤等,其易复发,预后较差,5年生存率较低。

由于EC的二元论分型存在分子特征的交叉,导致部分患者的诊断结果与病理特征并不完全一致。一些晚期EC和子宫内膜浆液性癌具有相似的形态特征,仅通过组织病理学检查很难明确区分。同时,由于EC的二元论分型不能准确评估患者的复发风险,在后续治疗选择上也有一定限制,无法有效地为临床实践提供指导。Setiawan等[4]研究表明,Ⅰ型EC中的

[通信作者] 肖雁冰,E-mail:273140954@qq.com

高级别患者与Ⅱ型EC患者的危险因素相似,且存在着许多共同的病因。Brinton等[5]的研究也得出类似结论,由于EC的二元论分型的准确性有限,使用这种分类方法来评估预后并指导个体化治疗可能缺乏特异性,从而可能导致治疗不足或过度。

2 EC的癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)分子分型

EC是一种多基因的复杂妇科癌症,其诊断和分型的金标准依然为诊断性刮宫及组织病理活检,但目前临床中仍然缺乏关于EC的无创诊断技术及方法体系,术前无法明确最终分期,存在一定局限性[6]。2013年,美国TCGA首次提出新型的EC分子分型,该分型包括4类[7]:①DNA聚合酶ε(polymerase epsilon, POLE)超突变型,约占7%;②微卫星高度不稳定型(microsatellite instability-high,MSI-H),约占28%;③低拷贝数型,约占39%;④高拷贝数型,约占26%。EC分子分型在2020年被纳入了美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南[8]和世界卫生组织女性生殖道恶性肿瘤分类的诊断标准[9]中,用于指导EC的临床治疗和预后管理。EC分子分型的风险评估在2021年被纳入了欧洲妇科肿瘤协会的临床指南,进一步强调了其在EC患者管理中的重要性[10]。

尽管近年来EC的研究取得了一些进展,但关于其分子分型的研究及其临床应用仍然相对有限,尚需进一步探索和完善,也需要进一步探讨评估预后或筛选辅助诊疗的临床价值。传统的病理诊断和分子分型相辅相成,二者联用能够为临床提供最佳指导,有利于对疾病的全面评估和个体化治疗方案的制定,也有利于精准判断预后。TCGA提出的EC分子分型有助于评估患者的预后、指导个体化治疗,但是需要聚合酶链反应及二代测序技术辅助分型,涉及精密的设备且价格高昂,检测周期较长,操作复杂,难以在临床推广应用,随后即出现了简化的子宫内膜癌前瞻性分子风险分类方法(proactive molecular risk classifier for endometrial cancer,ProMisE)分型。

3 简化的ProMisE分型

为简化TCGA分类,McConechy等[11]提出了一个简化的EC分型,即ProMisE分型。为了检测EC分子分型,免疫组织化学方法开始被用于检测错配修复蛋白(mismatch repair,MMR)的表达,以替代传统的MSI检测方法,结果显示,MSI检测和MMR免疫组织化学检测结果高度一致,且后者更简单、便宜、易于应用[12]。p53蛋白的免疫组织化学检测可以替代高拷贝数检测,但目前尚无更好的方法来替代POLE基因测序,POLE仍然需要二代测序技术,检测成本相对较高。ProMisE分型将EC分为4种亚型:MMR-d型、POLE基因核酸外切酶结构域突变型(POLE型)、p53突变型和p53野生型。其中,p53突变型患者预后最差,多数表现为高梯度非子宫内膜异位症类型,侵袭性较强。特别值得注意的是,虽然POLE型肿瘤具有强侵袭性的临床病理学特征,多数伴有肿瘤深肌层浸润和淋巴结受累,一般肿瘤为高级别,但是预后却相对较好[13]。与TCGA分型不同的是,ProMisE分型对实验标本要求较低,利于资料收集和临床操作[14]。ProMisE分型优先考虑进行MMR的免疫组织化学检测,以尽早诊断疑似林奇综合征(Lynch syndrome,LS)并进行治疗,也可以通过对患者及其家属进行基因检测来早期发现其他类型的肿瘤风险[15-16]。

EC的复发、转移和死亡风险与多种因素密切相关,其中手术治疗和术后是否进行相关辅助治疗是重要的影响因素。而术后是否进行相关的辅助治疗(如放疗、化疗或激素治疗)、淋巴脉管间隙浸润情况、淋巴结转移情况、组织学类型、肿瘤分期、肌层浸润程度等,也会对患者的复发和转移产生显著影响。经病理免疫组织化学检测确定EC的分子分型,可以协助临床医生制定更合适的治疗方案,如高级别的EC分型且为POLE分型的患者,可以考虑采用缩小手术范围、避免盆腔淋巴结清扫的手术策略。相关研究发现,行POLE外切酶域突变体测序和p53、MMR免疫组织化学检测的ProMisE分型对手术分期的评估具有较高的一致性,特异度和敏感度分别为96%和90%,表明ProMisE分型可以用于诊断EC,并可用于评价和预测辅助治疗是否过度或不足[17]。Kommoss等[18]对452例EC患者进行ProMisE分型研究,结果显示,该分型与手术后的分型结果高度一致(约91%)。Talhouk等[19]在后续的研究中再次证实ProMisE分子分型还可以指导EC患者的靶向治疗,并有助于尽早发现疑似LS。一项荟萃分析通过采用ProMisE分子分型,对所记录文献中的每个亚组中G3、子宫内膜样癌、淋巴脉管间隙浸润情况、深肌层浸润情况、淋巴结转移情况及2013年欧洲肿瘤内科学会危险分层占比进行分析,结果显示,除了p53野生型患者外,其余分型患者均存在治疗不足或者过度治疗等情况,说明分子分型在EC患者的疾病管理中具有重要作用[20]。

4 EC分子分型的应用

4.1 鉴别诊断

分子分型有助于鉴别形态相似的EC,尤其是对于那些通过传统组织学方法难以区分的类型,如高级别子宫内膜样腺癌和浆液性癌。此外,分子形态学和组织病理学的结合可以识别更罕见的肿瘤病理类型,通过基因测序能够发现新的驱动基因,从而重新确定肿瘤的亚型分类。

4.2 指导保留生育能力EC患者的治疗

分子分型相关研究为有保留生育要求的患者的临床治疗开辟了新的路径,尤其为是否采用保留生育能力的治疗方法提供了科学依据。以往针对这类患者的治疗往往面临两个难题:一方面需要确保疾病得到有效控制,另一方面又要尽可能保护患者的生育能力。p53突变和MMR-d的患者则不建议选择保留生育能力的治疗方式[21-22]。

4.3 用于EC患者的靶向治疗

根据NCCN指南的最新建议,针对晚期(Ⅲ/Ⅳ期)或复发性且HER-2阳性的子宫内膜浆液性癌患者,可以优先考虑采用一种特定的辅助治疗方案,即卡铂与紫杉醇的联合用药,并配合使用曲妥珠单抗[23]。这一治疗方案旨在通过针对HER-2的靶向治疗和传统的化疗药物协同作用,以期获得更佳的治疗效果。对于那些出现复发但MSI-H/MMR-d型的EC患者,NCCN指南则推荐优先考虑使用仑伐替尼联合帕博利珠单抗的治疗方案[24-25]。这一组合治疗方案旨在通过抑制肿瘤血管生成和增强免疫系统的抗肿瘤反应,从而有效控制疾病的进展。同时,有研究显示,与传统化疗相比,靶向VEGF的抗体药物贝伐珠单抗联合化疗可以显著延长晚期或复发性EC患者的总生存期和无进展生存期[26]。这一发现强调了靶向治疗在EC治疗中的重要性和潜力。根据NCCN指南的建议,对于复发的EC患者,推荐将紫杉醇、铂类药物(如卡铂)和单克隆抗体(如贝伐珠单抗)联合应用作为首选的辅助治疗方案。这一综合治疗方案旨在通过多种药物机制的协同作用,为患者提供更全面、更有效的治疗。此外,对于NTRK基因融合阳性的患者,NCCN指南也给出了明确的靶向治疗建议,推荐使用拉罗替尼、恩曲替尼等NTRK抑制剂。这些药物能够特异性地针对NTRK基因融合,从而抑制肿瘤的生长和扩散。一项临床研究还显示,有更多安全且高效的靶向治疗药物被应用于临床治疗HER-2阳性的乳腺癌脑转移患者,并且这些新型药物显示出能够改善患者预后的潜力[27]。

4.4 用于EC患者的免疫治疗

近年来,免疫治疗在EC治疗领域取得了显著的进展,为众多患者带来了新的希望。根据相关研究结果,高达73%的EC患者中表达了POLE和程序性死亡受体-1(programmed cell death protein 1,PD-1),而PD-1的配体,即细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)的表达率几乎达到了100%[28]。这说明EC患者中PD-1/PD-L1通路被广泛激活,为免疫治疗提供了潜在的作用靶点。进一步研究还发现,在MMR-d型EC患者组织中,PD-L1的表达率同样为100%[29]。这一结果表明,MMR-d型患者可能对免疫抑制剂治疗具有较高的敏感性,为这类患者提供了潜在的治疗策略。临床研究已经证实,PD-1免疫抑制剂之一的帕博利珠单抗,在晚期食管癌治疗中展现出了较强的抗肿瘤活性[30]。这一发现不仅为食管癌患者带来了新的治疗选择,也为EC等其他癌症的免疫治疗提供了有益的借鉴。此外,肿瘤负荷突变状态(tumor mutational burden,TMB)作为一种预测性生物标志物,其在免疫治疗中的作用也日益受到关注。研究表明,TMB可以用于判断复发或转移的晚期癌症患者是否对帕博利珠单抗治疗产生有效反应,这一发现为临床医生选择免疫治疗方案提供了重要的参考依据,有助于实现更加精准、个性化的治疗[31]。

4.5 预测生存和预后

EC的分子分型可用来预测患者生存及预后,特别是p53突变型和POLE型。Uppendahl等[32]发现,POLE突变型EC患者的预后相对较好,p53突变型患者的预后通常相对较差,需要放疗和化疗等辅助治疗。研究表明,POLE型及MSI-H型都具有较高的突变率,且存在肿瘤浸润淋巴细胞[33]。POLE型和MSI-H型患者的突变负荷高,可以刺激产生大量的肿瘤新生抗原,这些抗原的特性会随着突变数量的增加而发生改变,诱发机体的抗肿瘤免疫应答,为免疫系统识别和攻击肿瘤细胞提供了新的靶点。MSI-H/MMR-d晚期实体瘤患者对于PD-1/PD-L1抗体等免疫检查点抑制率有较高的应答率,以MSI-H作为生物标志物将有助于更准确地筛查出可能受益于配体PD-1/PD-L1阻断治疗的EC患者。这一策略有望为EC患者带来更好的治疗效果和更高的生存率。此外,免疫抑制剂治疗与抗血管生成药物或以往的放、化疗结合使用,有望进一步提高临床治疗效果。然而,这一策略的有效性和安全性仍需要大型多中心临床试验的研究数据来支持。期待未来能够有更多的临床试验来验证这一策略的有效性,为肿瘤患者带来更加有效的治疗选择。

4.6 LS的筛查

LS是一种对恶性肿瘤具有显著敏感性的常染色体显性遗传疾病[34]。在这种遗传性疾病患者的生命周期中多种恶性肿瘤发生风险较高。与LS密切相关的恶性肿瘤主要包括结直肠癌、EC、卵巢癌以及胃癌等,这些恶性肿瘤可能在患者的生命中同时出现,也可能在不同时间段相继发生,给患者带来极大的健康威胁。患有LS的患者,其子宫恶性肿瘤的发生风险通常与结直肠癌相似,甚至可能更高。因此,在临床上,结直肠癌往往被作为"岗哨肿瘤",通过对结直肠癌的筛查和监测,可以及早发现LS,进而对其他相关恶性肿瘤进行预防和干预[35]。进一步的研究显示,通过对EC进行分子分型,可以有效地筛查出疑似LS的患者。再结合MLH1启动子甲基化的检测,可以更准确地排除散发性EC患者,从而更精准地锁定LS患者群体[36]。对于确诊为MMR-d和MLH1启动子甲基化的患者,进行基因检测和家庭筛查至关重要,这有助于及时发现并干预潜在的高风险个体,确诊后及时给予手术等必要的治疗措施,从而有效预防其他恶性肿瘤的发生,降低LS患者的整体癌症风险[37]。

5 总结和展望

EC具有显著的异质性特征,这种形态和分子特征的异质性不仅增加了对肿瘤生物学行为理解的复杂性,同时也对分子分型在诊断和治疗中的应用提出了巨大的挑战[38]。目前对于同时属于2种或2种以上分子亚型的患者,尚未建立统一的标准来评估预后和选择治疗策略,这使得预后评估和治疗选择变得更加复杂和具有挑战性。此外,POLE测序费用较高,且操作和分析均需专业人员,因此探索经济、操作简便的POLE测序替代方法十分必要。

结合临床病理学和分子生物学的方法,可能成为一种高效且精准的EC诊断和预后分类方式,不仅能够帮助我们更准确地区分高级别EC、浆液性癌和透明细胞癌等不同类型,为临床医生提供更明确的诊断依据,而且还可以根据患者的分子生物学特征,为其制定更精确的辅助治疗方案。已有研究显示,21基因检测在术后复发、转移雌激素阳性、淋巴结阴性的乳腺癌治疗中具备指导价值[39]。因此,也期待能在复发的散发性EC患者、无症状或雌激素/孕激素受体阳性患者中进行21基因检测,以指导临床治疗。

[参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21834.

[2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9. doi:10.1016/j.jncc.2022.02.002.

[3] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 1983, 15(1): 10-17. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.

[4] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type Ⅰ and Ⅱ endometrial cancers: have they different risk factors?[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(20): 2607-2618. doi:10.1200/JCO.2012.48.2596.

[5] Brinton LA, Felix AS, Mcmeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a gynecologic oncology group trial[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(2): 277-284. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.023.

[6] Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management[J]. Histopathology, 2020, 76(1): 52-63. doi:10.1111/his.14015.

[7] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. Nature, 2013, 497(7447): 67-73. doi:10.1038/nature12113.

[8] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): uterine neoplasms. (1 Version. 2020)[EB/OL]. [2020-03-06]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.

[9] Cree IA, White VA, Indave BI, et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumors[J]. Histopathology, 2020, 76(1): 151-156. doi:10.1111/his.13977.

[10] Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J]. Virchows Arch, 2021, 478(2): 153-190. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.

[11] McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, 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. doi:10.1016/j.ygyno.2015.01.541.

[12] Ratovomanana T, Cohen R, Svrcek M, et al. Performance of next-generation sequencing for the detection of microsatellite instability in colorectal cancer with deficient DNA mismatch repair[J]. Gastroenterology, 2021, 161(3): 814-826. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.05.007.

[13] Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, et al. TCGA molecular groups of endometrial cancer: pooled data about prognosis[J]. Gynecol Oncol, 2019, 155(2): 374-383. doi:10.1016/j.ygyno.2019.08.019.

[14] Raffone A, Travaglino A, Gabrielli O, et al. Clinical features of ProMisE groups identify different phenotypes of patients with endometrial cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303: 1393-1400. doi: 10.1007/s00404-021-06028-4.

[15] Brand RE, Dudley B, Karloski E, et al. Detection of DNA mismatch repair deficient crypts in random colonoscopic biopsies identifies Lynch syndrome patients[J]. Fam Cancer, 2020, 19(2): 169-175.

doi:10.1007/s10689-020-00161-w.

[16] Wethington Stephanie L, Fader Amanda N. ProMisE on the horizon: molecular classification of endometrial cancer in young women[J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(3): 465-466. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.001.

[17] Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment[J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(1): 46-53. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.090.

[18] Kommoss S, McConechy MK, 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. doi: 10.1093/annonc/mdy058.

[19] Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer[J]. Cancer, 2017, 123(5): 802-813. doi: 10.1002/cncr.30496.

[20] Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer[J]. Gynecol Cncol, 2020, 157(1): 252-259. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.008.

[21] Chung YS, Woo HY, Lee JY, 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. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.003.

[22] Raffone A, Catena U, Travaglino A, et al. Mismatch repair-deficiency specifically predicts recurrence of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma after conservative treatment: a multicenter study[J]. Gynecol Oncol, 2021, 161(3): 795-801. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.03.029.

[23] Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase Ⅱ trial of carboplatin-paclitaxelcomparedwithcarboplatin-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. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0953.

[24] 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. doi: 10.1056/NEJMoa2108330.

[25] Makker V, Taylorm H, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(26): 2981-2992. doi: 10.1200/JCO.19.02627.

[26] Chen H, Liang M, Min J. Efficacy and safety of bevacizumab combined chemotherapy for advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Balkan Med J, 2021, 38(1): 7-12. doi: 10.5152/balkanmedj.2021.20121.

[27] 陈丽君,尹 伶. 新型靶向药物在HER2阳性乳腺癌脑转移中的作用[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(5): 461-465. doi: 10.11659/jjssx.10E021130.

[28] Mamat Yusof MN, Chew KT, Kampan NC, et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in endometrial cancer: molecular and clinical significance[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15233-15249. doi: 10.3390/ijms242015233.

[29] Kir G, Olgun ZC, Soylemez T, et al. PD-L1 expression in mismatch repair-deficient endometrial carcinoma and tumor-associated immune cells: differences between MLH1 methylated and nonmethylated subgroups[J]. Int J Gynecol Pathol, 2021, 40(6): 575-586. doi: 10.1097/PGP.0000000000000750.

[30] O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the keynote-158 study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(7): 752-761. doi: 10.1200/JCO.21.01874.

[31] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumors treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1353-1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.

[32] Uppendahl L, Mullany SA, Winterhoff B. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(1): 35-39. doi: 10.1097/GCO.0000000000000602.

[33] Keshinro A, Vanderbilt C, Kim JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes, tumor mutational burden, and genetic alterations in microsatellite unstable, microsatellite stable, or mutant POLE/POLD1 colon cancer[J]. JCO Precis Oncol, 2021, 5: 817-826. doi: 10.1200/PO.20.00456.

[34] Zhao S, Chen L, Zang Y, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome[J]. Int J Cancer, 2022, 150(1): 7-17. doi: 10.1002/ijc.33763.

[35] Bucksch K, Zachariae S, Aretz S, et al. Cancer risks in Lynch syndrome, Lynch-like syndrome, and familial colorectal cancer type X: a prospective cohort study[J]. BMC Cancer, 2020, 20: 1-11. doi: 10.1186/s12885-020-06926-x.

[36] Pasanen A, Loukovaara M, Kaikkonen E, et al. Testing for Lynch syndrome in endometrial carcinoma: from universal to age-selective MLH1 methylation analysis[J]. Cancers, 2022, 14(5): 1348-1358. doi: 10.3390/cancers14051348.

[37] Loukovaara M, Pasanen A, Bützow R. Mismatch repair protein and MLH1 methylation status as predictors of response to adjuvant therapy in endometrial cancer[J]. Cancer Med, 2021, 10(3): 1034-1042. doi: 10.1002/cam4.3691.

[38] Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management[J]. Histopathology, 2020, 76(1): 52-63. doi: 10.1111/his.14015.

[39] 顾玉琴,华燕艳. 21基因检测对ER阳性、淋巴结阴性乳腺癌患者术后复发转移的指导价值[J]. 局解手术学杂志, 2019, 28(11): 906-909. doi: 10.11659/jjssx.07E018024.

(编辑:贺绍梅)