

# 子宫内膜癌的分子分类和新出现的靶向治疗

Ting-Tai Yen, M.D., Tian-Li Wang, Ph.D., Amanda N. Fader, M.D., Ie-Ming Shih, M.D., Ph.D.,  
and Stéphanie Gaillard, M.D., Ph.D.

**摘要:** 分子研究的新进展, 尤其是全基因组分析, 揭示了子宫内膜癌的基因组改变, 并阐述其发病机制。目前的挑战是要建立一个分子-形态学分类系统以提升传统病理诊断, 并且应用这一新的分类来确定最佳方案以指导临床治疗。分子检测分析尤其有利于子宫内膜癌或癌前病变的早期检测及指导制定个体化治疗方案。在本综述中, 我们阐述子宫内膜癌的分子学现状, 分子改变与目前分类系统的融合和子宫内膜癌的早期检测诊断工具的研发。最后, 我们介绍如何利用这些数据制定治疗策略。全面了解子宫内膜癌起源、复发和耐药模式的分子改变最终将改善子宫内膜癌患者的预后。

**关键词:** 子宫内膜癌; 分子分类; 靶向治疗

(*Int J Gynecol Pathol.* 2020; 39:26-35)

From the TeLinde Gynecologic Pathology Research Program, Department of Gynecology and Obstetrics (T.T.Y., T.L.W., I.M.S., S.G.); Kelly Gynecologic Oncology Service, Department of Gynecology and Obstetrics (T.T.Y., A.N.F., S.G.); Department of Pathology (T.L.W.); and Department of Oncology (S.G.), Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.

Supported by Richard W. TeLinde endowment, Department of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins University School of Medicine and NIH/NCI grant, P50 CA228991-01.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence and reprint requests to Stéphanie Gaillard, MD, PhD, Department of Oncology, Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins University School of Medicine, 201 North Broadway St, 10th floor, Baltimore, MD 21231. E-mail: stephanie.gaillard@jhmi.edu.

子宫癌是美国女性生殖器官最常见的癌症, 其中子宫内膜癌占 90% 以上<sup>[1,2]</sup>。子宫癌的发生率在以惊人的比例增长, 2018 年美国估计新增病例 63230 例, 而 2012 年为 47130 例<sup>[2,3]</sup>。在美国, 子宫内膜癌是临床预后与健康差异相关的癌症类型之一<sup>[4,5]</sup>。大部分子宫内膜癌患者是绝经后, 中位年龄 60 岁<sup>[1]</sup>。然而, 高达 14% 的病例见于绝经前妇女<sup>[6]</sup>, 大部分是体重指数升高的结果<sup>[7]</sup>, 在过去的 20 年中, 美国的体重指数持续增长<sup>[8,9]</sup>。子宫内膜癌患者的 5 年生存率依据患者诊断时的分期而不同。肿瘤局限于子宫的患者 5 年生存率  $\geq 95\%$ , 但当肿瘤出现子宫外转移时, 患者的 5 年生存率显著下降, 局部转移患者为 69%, 远处转移患者为 17%<sup>[10]</sup>。大多数子宫内膜癌是散发性的, 然而一些遗传性病例主要是由错配修复 (Mismatch repair, MMR) 基因的胚系突变所致<sup>[11]</sup>。理解子宫内膜癌相关的分子改变将有助于: (1) 改进目前的组织学分类系统; (2) 提升诊断检测模式; (3) 联合靶向治疗的个体化治疗。本文中, 我们从临床角度强调新出现的分子特征对亚型分类、开发诊断检测和治疗选择的作用。

## 目前子宫内膜癌的病理分类

第一个子宫内膜癌的组织学亚型, 是 1983 年由 Bokhman 提出的, 根据患者临床和激素特征, 将子宫内膜癌分为 I 型和 II 型<sup>[12]</sup>。现在, 子宫内膜癌的组织学分类取决于肿瘤的形态和分级 (基于腺体结构和核级)。不同组织学亚型的遗传学图谱使人们认识到可通过定义早期驱动突变来区分, 尽管遗传学图谱存在重叠<sup>[13]</sup>。

按照世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 的分类系统, 子宫内膜癌的组织学可分为以下亚型: 子宫内膜样、浆液性、透明细胞、混合细胞腺癌及其它相对少见的类型, 包括黏液性腺癌、神经内分泌肿瘤 (进一步分为小细胞癌、大细胞癌或类癌)、去分化癌和未分化癌。图 1 显示主要的子宫内膜癌亚型所占的大致比例。图 2 显示基于 WHO 组织学分类的子宫肿瘤亚型的大体和镜下表现。

表1. 子宫内膜癌的组织学特征

癌前病变	低级别子宫内膜样腺癌	高级别子宫内膜样腺癌	浆液性癌	透明细胞癌
突变基因	ARID1A, PTEN, KRAS, PIK3CA, CTNNB1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	ARID1A, PTEN, KRAS, PIK3CA, CTNNB1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, TP53	TP53, FBXW7, CNNB1, HER2, p16	TP53, PTEN, ARID1A, PIK3CA
TCGA数据中分子通路的改变	POLE超突变, MSI高突变, 低拷贝数	POLE超突变, MSI高突变, 高拷贝数	高拷贝数	不明

**ARID1A:** 富于AT交互域1A; **CCNE:** 周期E1; **CTNNB1:**  $\beta$ -catenin-1; **FBXW7:** F-盒/WD重复-含蛋白7; **HER2:** 人类表皮生长因子受体2; **KRAS:** Kirsten大鼠肉瘤病毒同源肿瘤基因; **MLH1:** mutL同源物1; **MSH2:** mutS同源物2; **MSH6:** mutS同源物6; **MSI:** 微卫星不稳定; **PIK3CA:** 磷脂酰肌醇-4,5二磷酸3-激酶; **PMS2:** PMS1同源物2; **PTEN:** 碱性磷酸酶和张力源同源物; **TP53:** 细胞肿瘤抗原53.

子宫内膜样子宫内膜癌 (Endometrioid Endometrial Carcinoma, EEC) 占有子宫内膜癌的 70%~80% [14]。肿瘤分级是重要的预后指标, 3级 EEC 是高度侵袭性的, 占子宫内膜癌相关死亡的大部分 [15]。子宫浆液性癌是第二常见的组织学亚型, 占有子宫内膜癌的 10%。它具有高度侵袭性, 与早期发生宫外高级别病变相关 (45% 的浆液性癌诊断时为 III 期或 IV 期, 而 1~2 级子宫内膜样癌仅为 9%) [16,17]。子宫内膜透明细胞癌占有子宫内膜癌不足 6% [18]。子宫内膜透明细胞癌具有 II 型癌的典型特征, 即非激素相关性, 与子宫内膜萎缩有关, 通常具有侵袭性行为, 预后差 [19], 这一型肿瘤还具有 I 型子宫内膜癌的免疫组织化学和分子特征 [19,20]。癌肉瘤, 以前被称为恶性苗勒混合瘤, 由高级别癌和肉瘤成分组成 [21]。尽管 WHO 系统将其划归为混合性上皮和间叶肿瘤, 但与肉瘤相比, 癌肉瘤的临床风险因素和生物学行为与上皮性子宫内膜癌更相似, 因此按照高级别子宫内膜癌进行分期和治疗 [22-25]。

### 目前分类系统的局限性

组织学分类提供了重要的预后信息, 并可用于确定适合的手术和辅助治疗方案。然而, 目前的分类系统可融合分子检测加以改进 [26,27]。

组织学亚型与分级之间经常有重叠, 使临床决策复杂化。3 级子宫内膜样癌可能难以与浆液性癌鉴别。由于浆液性癌易于早期转移, 早期浆液性癌可采用化疗, 而与之形态相似的 3 级子宫内膜样癌则采用放疗 [22,28]。因此, 正确识别亚型对临床治疗具有重要影响。同样, 高级别神经内分泌癌的临床治疗

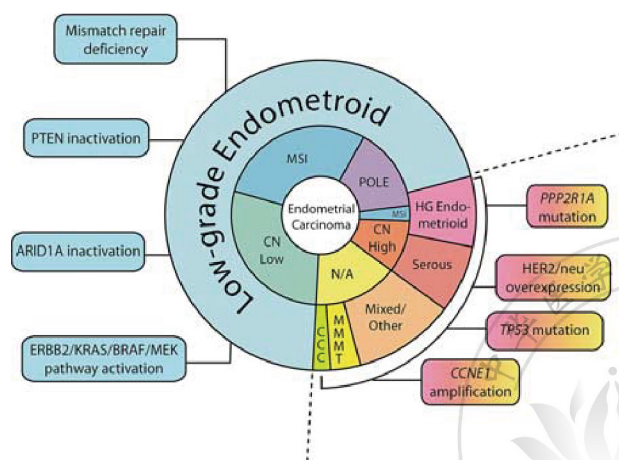
路径与未分化子宫内膜癌也有所不同, 尽管二者的组织学有重叠 [29]。此外, 3 级子宫内膜样癌常具有 I 级子宫内膜样癌的免疫染色模式, 如 cyclin D1 高表达、HER2 低表达, 但可显示侵袭性的核特征、淋巴血管侵犯和激素受体表达降低 [12]。结合分子检测来区分组织学级别或亚型有可能简化分类和明确治疗方案。

组织学分类进一步受到观察者间的差异影响, 导致各中心的临床处理方案不一致, 并给基于病理学的回顾性临床试验中的组织学分层带来挑战 [30-34]。尽管采用严格的诊断标准可能减少观察者间的差异, 但不可能完全解决这一问题。然而, 引入精准分子特征可能确保诊断的一致性。

应用免疫组织化学标志物如 p53、PTEN、ER、PR 及其他抗体有助于区分不同的亚型。与主要临床-组织学分类相关的分子特征和遗传学改变进一步提高鉴别诊断 (表1)。例如, 子宫浆液性癌和子宫内膜样癌的显著遗传学改变可能有助于区分这些组织学类型相似的子宫内膜癌 (图3)。新近, 分子检测技术的进展, 例如二代测序技术, 使人们对驱动子宫内膜癌发病的分子改变的了解更为深入。将分子分类与标准的组织学分类相结合, 将更精确地界定各种子宫内膜癌亚型, 从而指导分子诊断技术和靶向治疗的开发和应用。当然, 需从经济的角度明确这些技术在提高诊断准确性和在临床预后上的效益。

### 分子分型

2013年, 癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 研究网络报道了对 373 例子官内膜癌的大规模、全面的、整合性基因组分析。这个研究包含了全外显子测序分析、转录组



**图1.** 子宫内膜癌组织学分类与 TCGA 分类的相关性。外圈显示子宫内膜癌的组织学类型。浆液黏液性是一种罕见的组织学类型，没有显示。内圈显示子宫内膜样癌和浆液性癌的分型：*POLE* 超突变组、MSI 高突变组、高 CN 亚组和低 CN 亚组。TCGA 未分析透明细胞癌、癌肉瘤或低分化肿瘤。外侧的方框列出子宫内膜癌的各种分子信号途径改变。CCC，透明细胞癌；CN，拷贝数；HG，高级别；LG，低级别；MMMT，恶性混合性苗勒肿瘤；MSI，微卫星不稳定性；NA，不适用。

学测序分析、基因组拷贝数 (Copy Number, CN) 分析、蛋白质序列、微卫星稳定性检测和甲基化图谱分析。该研究识别了 4 种具有不同的临床、病理和分子特征的子宫内膜癌：*POLE* 超突变 (7%)、微卫星不稳定 (Microsatellite Instability, MSI) /高突变 (28%)、低 CN 亚组/微卫星稳定 (39%) 和浆液样/高 CN 亚组 (26%) [35]。这些 TCGA 亚型和相关的分子改变与子宫内膜癌各亚型相关并且可以再对各亚型进行进一步分类 (图1)。

*POLE* 超突变亚组的特点是 DNA 聚合酶  $\epsilon$  (*POLE*) 外切酶结构域发生体细胞突变，此突变造成一个显著的高突变率 ( $232 \times 10^{-6}$  突变/Mb)。*POLE* 超突变亚组由低级别和高级别子宫内膜样癌组成。有趣的是，尽管此亚组中 3 级子宫内膜样癌的比例高，但在超突变亚组中的癌，无论肿瘤分级如何均显示预后良好且无复发 [35,36]。与其相似的是，一组 *POLE* 突变的子宫内膜癌也显示了良好的预后，虽然这组肿瘤中较大比例的病变呈现了高级别组织学、形态异质性、重度核异型及 *TP53* 突变特征 [37,38]。

MSI 高突变来源于 DNA MMR 系统的缺陷。在 TCGA 研究中，大多数 MSI 的肿瘤显示继发于启动子甲基化的 *MLH1* mRNA 表达降低，这提示体细胞的表达缺失。与 *POLE* 亚组

相似，MSI 亚组由 1~3 级的子宫内膜样癌组成。MSI 亚组的常见突变包括 *ARID5B* 突变、*PTEN* 突变和磷脂酰肌醇-3 激酶家族，包括 *PIK3CA* 和 *PIK3R1* [35] 基因突变。

TCGA 研究还基于基因拷贝数的改变发现了 2 种不同的分子亚组：低 CN 亚组和高 CN 亚组。低 CN 亚组又被称为微卫星稳定组，包括超过一半的低级别子宫内膜样癌。相反的是，几乎所有浆液性癌 (97.7%) 和大多数混合类型癌 (75%) 属于高 CN 亚组。这些发现与已知的典型浆液性癌具有非整倍体和染色体 DNA 不稳定相一致 [39-41]。总之，高 CN 亚组肿瘤在 4 种分子亚组中预后最差 [42,43]。

以上分子分析不仅为子宫内膜癌的分型提供新的认识，还为在临床病理实践中将分子分型与组织病理学特征相结合提供了一种途径。尽管 TCGA 研究提供了子宫内膜癌的全面分子分析，但在日常诊断中应用这种方法仍有限制性。为了在临床应用，分子分类系统中使用的方法必须是可行的、可重复的和经济有效的 [44]。

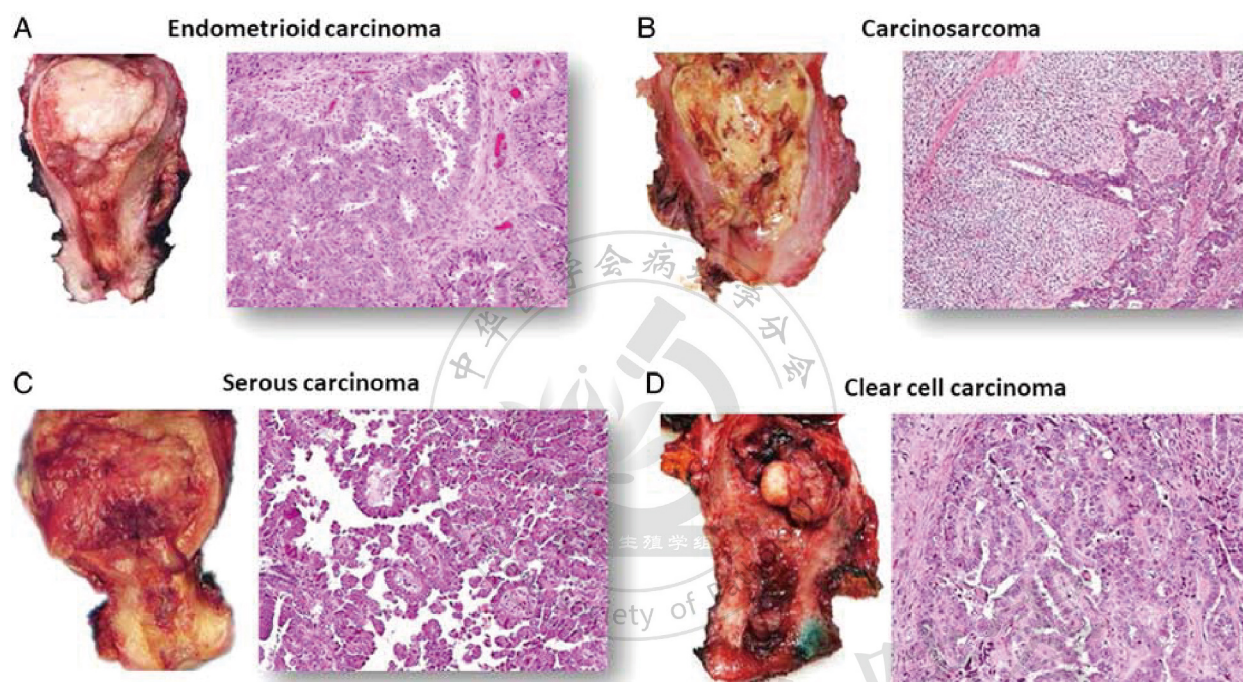
### Leiden/Trans PORTEC 和 Vancouver/ProMisE 研究

Leiden/Trans PORTEC 和 Vancouver/ProMisE 两项研究评估了建立实用而可行的分子分类系统的方法。

尽管这两项研究中的亚型不同于 TCGA 研究，但它们整合了相似的分子改变，根据 MSI 状态、*POLE* 突变、*TP53* 突变/p53 表达进行分子分类 [44]。PORTEC 研究定义了 4 个预后亚型：*TP53* 突变、MSI、*POLE* 突变以及无特殊分子改变，其中利用免疫组化技术检测 MMR 基因表达，利用 Sanger 测序检测 *POLE* 热点突变 [45,46]。p53 组与其他 3 组相比预后较差，*POLE* 突变组预后最好 [46]。

另外，子宫内膜癌的前瞻性分子风险分类工具 (ProMisE) [47] 旨在为子宫切除术前子宫内膜活检或刮除组织提供更准确的诊断。这种方法进行 MSH6 和 PMS2 的免疫组织化学检测、*POLE* 测序和 p53 免疫组织化学检测 [44]。*POLE* 亚组的肿瘤预后最好，而 p53 异常的肿瘤预后最差 [48]。这一结果与 PORTEC 研究相似 [45,46]。重要的是，活检和刮宫标本的分子分析准确地预测了最终子宫标本的分子特征。

这些新近的研究所描述的分子分类模式显著改善了子宫内膜肿瘤的诊断和预后。目前正在研究最佳分子标志物组合，并证明其在常规病理报告中整合进分子分类对临床的影响。在前瞻性临床试验中，也有必要去证明这一技术有助于改善子宫内膜癌患者的预后。



**图2.** 不同组织学类型的子宫内膜癌的大体和镜下 (H&E 染色) 表现。(A) 子宫内膜样癌通常表现为细胞核伸长和某种程度的腺体或绒毛状结构。应用腺体分化程度和细胞成分的程度来区分低级别和高级别子宫内膜样癌。(B) 癌肉瘤具有混合性恶性上皮和间叶成分。大体上, 根据癌肉瘤表现为占据子宫内膜腔的坏死出血性肿瘤。组织学上, 这种双相性肿瘤由具有恶性腺体特征和未分化的高级别肉瘤成分组成。(C) 浆液性癌通常以组织学和大体上的乳头状结构为特征。(D) 透明细胞癌的肿瘤细胞充满糖原, 因此有“透明”晕。

### 子宫内膜癌的早期检测

分子分类系统的发展不仅能改善常规病理实践, 而且也能提高早期诊断。二代测序的灵敏性增加和费用降低使这些方法在近期内具有潜在的可行性。

PapSEEK 检测正在开发用于在出现症状或进展期之前识别早期子宫内膜癌。该策略利用了从子宫内膜或输卵管脱落并迁移到宫颈黏膜的上皮细胞及其 DNA, 并被宫颈细胞刷收集。虽然 Pap 检查通常不能成功检测子宫内膜癌和卵巢癌<sup>[49,50]</sup>, PapSEEK 检测的优点是应用超灵敏的二代测序技术检测早期卵巢和子宫内膜癌变具有的癌症驱动改变的肿瘤 DNA, 甚至当细胞还不能用于组织学评估时<sup>[51]</sup>。在最初的概念验证研究 (Proof-of-concept study) 中, 利用全外显子测序在子宫内膜癌或卵巢癌患者的液基涂片样本中检测一个包含 *PTEN*、*PIK3CA*、*KRAS*、*FBXW7*、*CTNNB1*、*BRAF* 和 *TP53* 等常见于子宫内膜癌和卵巢癌的 12 个基因突变组合。这种方法能检测子宫内膜癌和卵巢癌的灵敏度分别为 100% 和 41%, 甚至在疾病的极早期阶段。

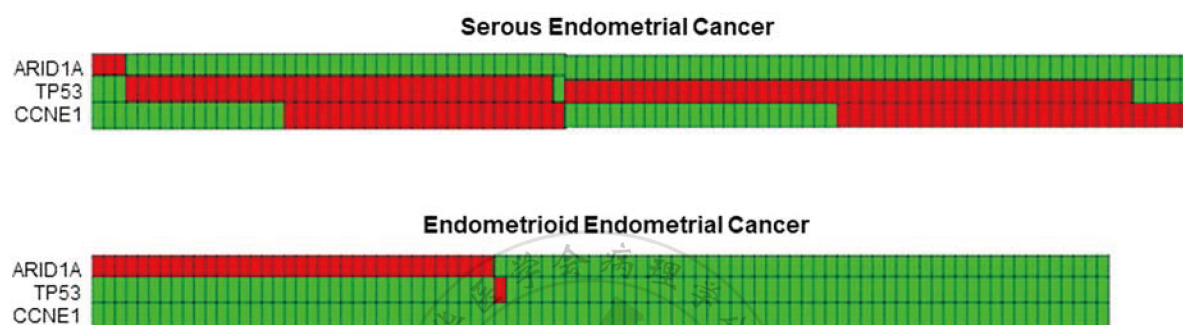
通过加入更多数目的测序基因和使用改进的取样方法来提

高灵敏度和特异度 (Tao 刷)<sup>[52]</sup>。Tao 刷是一种子宫内取样工具, PapSEEK 检测正在进一步改进子宫内膜或卵巢病变的样本, 从而提高取样能力。在子宫内膜癌患者的血浆纯化 DNA 样本、巴氏刷样本和 Tao 刷样本中检测了 18 基因的突变和非整倍体。在 382 例巴氏刷样本中, 81% 检测阳性, 而 123 例 Tao 刷样本中 93% 检测阳性。巴氏刷和 Tao 刷样本中检测到的最常见突变基因是相似的, 主要为 *PTEN*、*TP53*、*PIK3CA*、*PIK3R1*、*CTNNB1*、*KRAS*、*FGFR2*、*POLE* 和 *PPP2R1A*。

未来的努力是进一步提高 PapSEEK 检测的灵敏度/特异度, 并验证其在子宫内膜癌和卵巢癌早期检测中的应用, 尤其是对于高危妇女。

### 识别潜在的靶向治疗靶点

用于个体化治疗方案的分子检测已变得越来越常见。近年来, 多项用于子宫内膜癌的靶向治疗被评估, 其中一些最近获得 FDA 批准。子宫内膜癌分子信号通路的常见改变对细胞 DNA、增殖和侵袭性具有公认的功能性作用 (图4)。



**图3.** 浆液性和子宫内膜样子宫内膜癌的基因突变。子宫浆液性癌和子宫内膜样癌中3种主要癌基因 (*ARID1A*、*TP53*、*CCNE1*) 的不同的分子遗传学改变。大多数浆液性癌病例存在 *TP53* 突变和/或 *CCNE1* 位点扩增，而 *ARID1A* 突变则很少见。而在子宫内膜样癌中，则观察到完全不同的模式，以频繁的 *ARID1A* 突变为特征，而 *TP53* 突变及 *CCNE1* 扩增罕见或缺如。每一柱状形图代表一个病例。存在遗传学改变 (红色)；不存在遗传学改变 (绿色)。

以上将为子宫内膜癌提供潜在的靶向治疗。

### 内分泌治疗

内分泌治疗常用于治疗复发转移性子宫内膜癌患者或是采用细胞减灭术和细胞毒性化疗作为初始治疗不可行的患者。新近的一项荟萃分析显示子宫内膜癌内分泌治疗的反应率不理想<sup>[53]</sup>。有利于内分泌治疗的特征包括 1 级或 2 级子宫内膜样肿瘤、表达 ER 和 PR，以及疾病负荷低<sup>[54]</sup>。ER/PR 表达是内分泌治疗常用的指标；然而，ER/PR 阴性表达的肿瘤也可能对内分泌治疗有反应<sup>[55]</sup>。定量评估细胞核激素受体表达与治疗反应之间的关系尚未像乳腺癌那样明确，有必要更有效地指导内分泌治疗的应用。此外，*ESR1* (编码 ER alpha 的基因) 的突变引起的结构活性是妇科恶性肿瘤内分泌治疗的耐药机制，与乳腺癌内分泌治疗耐药相似<sup>[56]</sup>。

### 靶向HER2/Neu

*ERBB2* 癌基因扩增及其编码蛋白 (HER2/Neu) 的过表达与子宫浆液性癌显著相关，是预后不良的指标<sup>[57-59]</sup>。目前正在研究的曲妥珠单抗是一种抗 HER2/Neu 的人源性单抗，它与复发、转移性或进展期子宫浆液性癌的预后改善相关<sup>[60-62]</sup>。新近，一项多机构前瞻性随机II期临床试验显示在紫杉醇/卡铂为基础的化疗中添加曲妥珠单抗可提高无进展生存率<sup>[63]</sup>。目前的研究集中在建立一种公认的 HER2 评分方法，以区分 HER2 阳性的子宫内膜肿瘤中 HER2/Neu 研究独特的特征和建立检测算法<sup>[64]</sup>。

### 免疫检查点抑制剂

由于成功治疗几种癌症，免疫检查点抑制剂与抗 PD-1 单抗是目前研究的焦点<sup>[65-68]</sup>。基于其惊人的疗效，抗 PD-1 药物派姆单抗已获得 FDA 批准用于治疗复发性MMR 缺陷或高 MSI 肿瘤<sup>[69,70]</sup>。MMR 缺陷和高 MSI 状态与体细胞突变和较高的肿瘤抗原负荷相关，导致肿瘤中细胞毒T细胞的浸润增加。由于超高的突变负荷，具有 *POLE* 突变的肿瘤也有可能对抗 PD-1 药物有良好的反应<sup>[71]</sup>。

### 靶向PI3K-AKT-mTOR通路

PI3K 和 mTOR 信号通路的改变在子宫内膜癌常见，导致细胞异常增殖、蛋白合成增加和血管生成<sup>[72]</sup>。mTOR 抑制剂如依维莫司、替西莫司和利达福洛利对子宫内膜癌的临床疗效一般，相关研究仍在进行<sup>[73-78]</sup>。mTOR 抑制剂与其他药物组合 (例如替西罗莫司和贝伐单抗) 已显示一些活性，但毒性也非常显著<sup>[79]</sup>。新近，GOG3007 研究显示依维莫司和来曲唑联合应用可提高无进展生存率，特别是对初次化疗复发的子宫内膜癌患者<sup>[80]</sup>。这些药物是否作为子宫内膜癌标准治疗将取决于对其毒性和耐药性的最终评估。

### ARID1A突变肿瘤的治疗研发

*ARID1A* (富含 AT 的相互作用域 1A, aka BAF250A) 是转换/蔗糖非发酵性 (Switch/sucrose non-fermentable, SWI/WNF) 染色质重塑复合物的成员之一<sup>[81]</sup>。在所有染色质重塑成员中，*ARID1A* 是最常见的突变基因，在许多人类恶性肿瘤特别是子宫

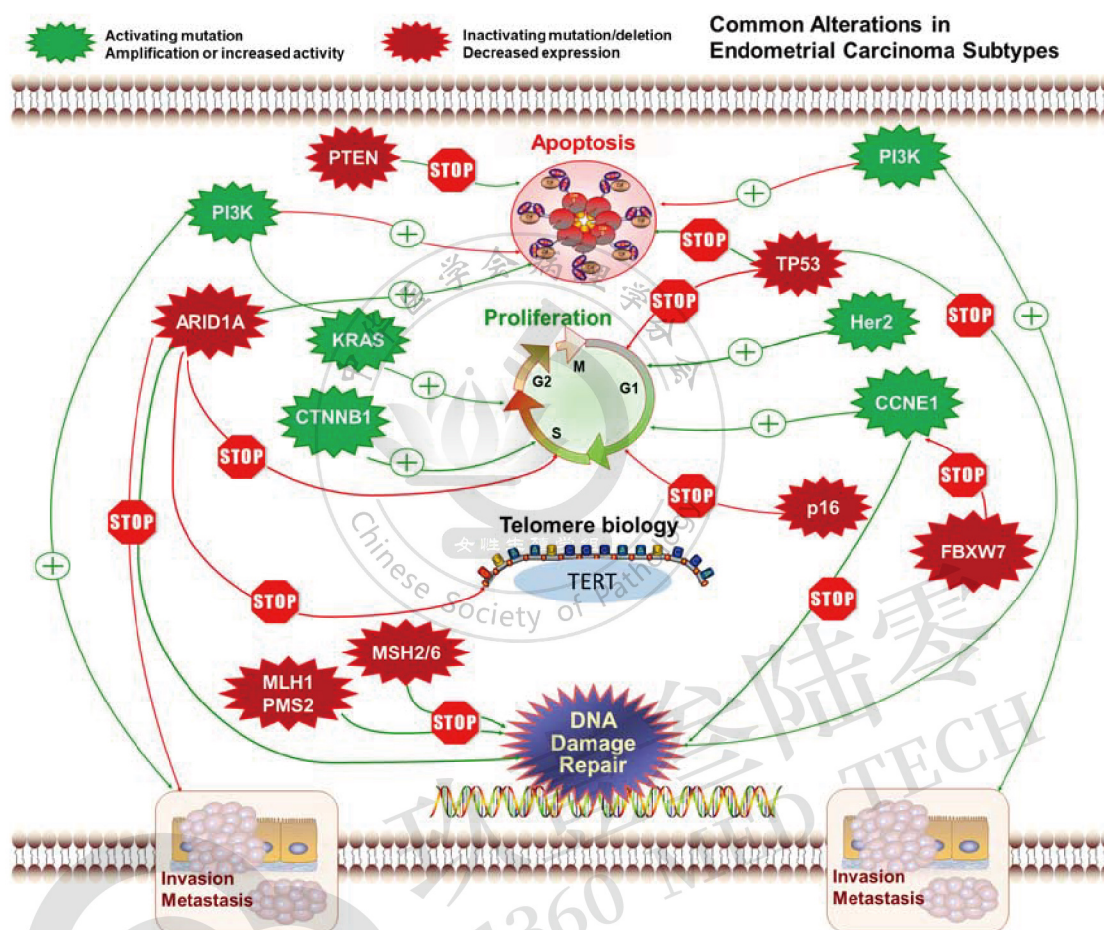


图4. 子宫内膜癌常见的基因改变。几种机制可导致癌发生和转移，包括凋亡抑制、诱导细胞增殖、增强TERT转录、干扰DNA修复。*ARID1A*、*PTEN*、*KRAS*、*CTNNB1*和MMR分子途径只影响子宫内膜样癌，而浆液性癌更常见*TP53*、*HER2*、*p16*、*CCNE1*和*FBXW7*基因改变。*ARID1A*代表富含AT的相互作用域1A；*CCNE1*，cyclin E1；*CTNNB1*，Catenin $\beta$ 1；*FBXW7*，F-box/WD重复序列，含蛋白7；*HER2*，人类表皮生长因子受体2；*KRAS*，Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物；*PI3K*，磷脂酰肌醇3-激酶；*PTEN*，磷性磷酸酶和张力素同源物；*TERT*，端粒酶逆转录酶；*TP53*，细胞肿瘤抗原53。

内膜癌中常可检测到失活的 *ARID1A* 突变<sup>[82,83]</sup>。失活的 *ARID1A* 突变常见于 EEC，并与预后较差相关<sup>[84]</sup>。免疫组织化学分析显示 *ARID1A* 表达丢失（可能由于突变）的频率与从复杂性不典型增生到子宫内膜样癌的肿瘤演进相关<sup>[85,86]</sup>。*ARID1A* 突变可用于识别早期癌或评估新的治疗方案。初步研究显示，复杂性不典型增生的子宫内膜活检（或刮宫组织）中存在 *ARID1A* 表达的丢失，提示在随后的子宫切除标本中同时存在子宫内膜样子宫内膜癌<sup>[87]</sup>。*ARID1A* 突变还可因为合成致死使癌细胞对 *EZH2* 抑制剂治疗敏感<sup>[88]</sup>。相似的是，由于在 DNA 损伤修复中的作用，*ARID1A* 突变可使肿瘤细胞对 *PARP* 抑制剂和传统化疗药物敏感<sup>[89]</sup>。这些近期发现正在临床试验中进行评估，以确定其对子宫内膜癌患者的临床获益。

## 结论

2013年自 TCGA 数据发表以来<sup>[35]</sup>，人们在将分子检测融入常规临床组织学诊断方面做出了大量努力<sup>[30]</sup>。尽管目前在检测应用上还没有达成共识，很显然，一些分子检测，如错配修复、*POLE* 和 *HER2* 的评估是重要的，因为免疫检查点抑制剂及其他靶向治疗具有潜在疗效。正在进行的工作旨在阐明单一分子检测还是结合传统形态学的诊断能带来临床获益，并提高对靶向治疗相关的特异性分子遗传学改变的认识。除了推动个性化治疗的选择外，这些检测还可用于预后评估以及建立早期检测方法。在接下来的几年里，对子宫内膜癌的起源、复发和耐药的分子模式改变的全面认识将会更深入并有望改善子宫内膜癌患者的预后。

## 参考文献

1. American Cancer Society. Key statistics for endometrial cancer. 2018. Available at: [www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/about/key-statistics.html](http://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/about/key-statistics.html).
2. A.C. Society. Cancer Facts & Figures 2018 Atlanta: American Cancer Society; 2018.
3. A.C. Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
4. Collins Y, Holcomb K, Chapman-Davis E, et al. Gynecologic cancer disparities: a report from the Health Disparities Taskforce of the Society of Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol* 2014;133:353–61.
5. Foote JR, Gaillard S, Broadwater G, et al. Disparities in the surgical staging of high-grade endometrial cancer in the United States. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:1.
6. Garg K, Soslow RA. Endometrial carcinoma in women aged 40 years and younger. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:335–42.
7. Wise MR, Gill P, Lensen S, et al. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:598 e1–598 e8.
8. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575–80.
9. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief* 2015;219:1–8.
10. AC Society. Cancer Facts & Figures 2017. Atlanta: AC Society; 2017.
11. Sonoda K. Molecular biology of gynecological cancer. *Oncol Lett* 2016;11:16–22.
12. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10–17.
13. Kurman RJ, Visvanathan K, Shih Ie M. Bokhman's dualistic model of endometrial carcinoma. Revisited. *Gynecol Oncol* 2013;129:271–2.
14. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917.
15. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006;94:642–6.
16. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013;129:277–84.
17. Zannoni GF, Vellone VG, Arena V, et al. Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study. *Virchows Arch* 2010;457:27–34.
18. Olawaiye AB, Boruta DM, 2nd. Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;113:277–83.
19. Bae HS, Kim H, Young Kwon S, et al. Should endometrial clear cell carcinoma be classified as Type II endometrial carcinoma? *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:74–84.
20. An HJ, Logani S, Isacson C, et al. Molecular characterization of uterine clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 2004;17:530–7.
21. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (Vol 6), 4 ed. Lyon: WHO Press; 2014.
22. National Comprehensive Cancer Network. Uterine neoplasms (Version 1.2018). 2018. Available at: [www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/uterine.pdf](http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/uterine.pdf). Accessed January 8, 2019.
23. Menczer J. Review of recommended treatment of uterine carcinosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16:53.
24. Akahira J, Tokunaga H, Toyoshima M, et al. Prognoses and prognostic factors of carcinosarcoma, endometrial stromal sarcoma and uterine leiomyosarcoma: a comparison with uterine endometrial adenocarcinoma. *Oncology* 2006;71: 333–40.
25. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105: 103–4.
26. Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S114–22.
27. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014;15: e268–78.

28. Fader AN, Santin AD, Gehrig PA. Early stage uterine serous carcinoma: management updates and genomic advances. *Gynecol Oncol* 2013;129:244–50.
29. Pocrnich CE, Ramalingam P, Euscher ED, et al. Neuro- endocrine carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2016;40:577–86.
30. Ritterhouse LL, Howitt BE. Molecular pathology: predictive, prognostic, and diagnostic markers in uterine tumors. *Surg Pathol Clin* 2016;9:405–26.
31. Soslow RA. Endometrial carcinomas with ambiguous features. *Semin Diagn Pathol* 2010;27:261–73.
32. Fadare O, Parkash V, Dupont WD, et al. The diagnosis of endometrial carcinomas with clear cells by gynecologic pathologists: an assessment of interobserver variability and associated morphologic features. *Am J Surg Pathol* 2012;36: 1107–18.
33. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol* 2010;63:410–5.
34. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:874–81.
35. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73.
36. Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. *Clin Chem* 2014;60:98–110.
37. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol* 2015;28:505–14.
38. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018;42:561–8.
39. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol* 2007;25:2042–8.
40. An HJ, Kim KI, Kim JY, et al. Microsatellite instability in endometrioid type endometrial adenocarcinoma is associated with poor prognostic indicators. *Am J Surg Pathol* 2007;31: 846–53.
41. Konopka B, Janiec-Jankowska A, Czapczak D, et al. Molecular genetic defects in endometrial carcinomas: micro- satellite instability, PTEN and beta-catenin (CTNNB1) genes mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:361–71.
42. Kuhn E, Wu RC, Guan B, et al. Identification of molecular pathway aberrations in uterine serous carcinoma by genome- wide analyses. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1503–13.
43. Zhao S, Choi M, Overton JD, et al. Landscape of somatic single-nucleotide and copy-number mutations in uterine serous carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:2916–21.
44. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of ge-nomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016;3:14.
45. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015;28: 836–44.
46. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the POR-TEC Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215–24.
47. 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. *Gynecol Oncol* 2016;143:46–53.
48. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123:802–13.
49. Geldenhuys L, Murray ML. Sensitivity and specificity of the Pap smear for glandular lesions of the cervix and endometrium. *Acta Cytol* 2007;51:47–50.
50. Zhao C, Florea A, Onisko A, et al. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009;114: 383–9.
51. Kinde I, Bettegowda C, Wang Y, et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci Transl Med* 2013;5:167ra4.



52. Wang Y, Li L, Douville C, et al. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers. *Sci Transl Med* 2018;10: eaap8793.
53. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;147:158–66.
54. Fleming GF. Second-line therapy for endometrial cancer: the need for better options. *J Clin Oncol* 2015;33:3535–40.
55. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:964–78.
56. Gaillard S, Gay LM, Steiner M, et al. Assessment of activating estrogen receptor 1 (ESR1) mutations in gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 2018;36 (suppl 15):5590–5590.
57. Santin AD, Bellone S, Gokden M, et al. Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:1271–9.
58. Santin AD. HER2/neu overexpression: has the Achilles' heel of uterine serous papillary carcinoma been exposed? *Gynecol Oncol* 2003;88:263–5.
59. Diaz-Montes TP, Ji H, Smith Sehdev AE, et al. Clinical significance of Her-2/neu overexpression in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;100:139–44.
60. Jewell E, Secord AA, Brotherton T, et al. Use of trastuzumab in the treatment of metastatic endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1370–3.
61. Santin AD, Bellone S, Roman JJ, et al. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102: 128–31.
62. Villella JA, Cohen S, Smith DH, et al. HER-2/neu overexpression in uterine papillary serous cancers and its possible therapeutic implications. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16: 1897–902.
63. Fader AN, Roque DM, 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 Clin Oncol* 2018;36:2044–51.
64. Buza N, Roque DM, Santin AD. HER2/neu in endometrial cancer: a promising therapeutic target with diagnostic challenges. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:343–50.
65. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:134–44.
66. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372: 2018–28.
67. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311–9.
68. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014;515:558–62.
69. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
70. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409–13.
71. Mehnert JM, Panda A, Zhong H, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Invest* 2016;126:2334–40.
72. Lin T, Leung C, Nguyen KT, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in solid tumours. *Clin Pharm* 2016;8:3.
73. Wander SA, Hennessy BT, Slingerland JM. Next-generation mTOR inhibitors in clinical oncology: how pathway complexity informs therapeutic strategy. *J Clin Invest* 2011;121:1231–41.
74. Slomovitz BM, Lu KH, Johnston T, et al. A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2010;116:5415–9.
75. Ray-Coquard I, Favier L, Weber B, et al. Everolimus as second- or third-line treatment of advanced endometrial cancer: EN-DORAD, a phase II trial of GINECO. *Br J Cancer* 2013;108: 1771–7.
76. Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3278–85.
77. Colombo N, McMeekin DS, Schwartz PE, et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial. *Br J Cancer* 2013;108:1021–6.
78. Mackay H, Welch S, Tsao MS, et al. Phase II study of oral ridaforolimus in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer:

- NCIC CTG IND 192. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):5013.
79. Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;129:22–7.
80. Slomovitz BM, Filiaci VL, Coleman RL, et al. GOG 3007, a randomized phase II (RP2) trial of everolimus and letrozole (EL) or hormonal therapy (medroxyprogesterone acetate/ tamoxifen, PT) in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma (EC): A GOG Foundation study, in Oral presentation at: 2018 Society of Gynecologic Oncology Annual Meeting on Women's Cancer. New Orleans, LA, 2018.
81. Wu RC, Wang TL, Shih IM. The Emerging roles of ARID1A in tumor suppression. *Cancer Biol Ther* 2014;15:655–24.
82. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature* 2014;505:495–501.
83. Wang GG, Allis CD, Chi P. Chromatin remodeling and cancer, Part II: ATP-dependent chromatin remodeling. *Trends Mol Med* 2007;13:373–80.
84. Mao TL, Ardighieri L, Ayhan A, et al. Loss of ARID1A expression correlates with stages of tumor progression in uterine endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1342–8.
85. Guan B, Mao TL, Panuganti PK, et al. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35:625–32.
86. Samartzis EP, Samartzis N, Noske A, et al. Loss of ARID1A/ BAF250a-expression in endometriosis: a biomarker for risk of carcinogenic transformation? *Mod Pathol* 2012;25:885–92.
87. Yen TT, Miyamoto T, Asaka S, et al. Loss of ARID1A expression in endometrial samplings is associated with the risk of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2018;150:426–31.
88. Bitler BG, Aird KM, Garipov A, et al. Synthetic lethality by targeting EZH2 methyltransferase activity in ARID1A-mutated cancers. *Nat Med* 2015;21:231–8.
89. Shen J, Peng Y, Wei L, et al. ARID1A deficiency impairs the DNA damage checkpoint and sensitizes cells to PARP inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5:752–67.

(王斐斐 翻译 梁莉 审校)