

· 指南与共识 ·

基于分子特征的子宫内膜癌保留生育功能诊治 中国专家共识(2025 版)*

中国抗癌协会子宫体肿瘤专委会 中华医学会妇科肿瘤学分会

【摘要】 分子分型在子宫内膜癌保留生育功能诊疗决策中的价值逐步显现。本文整理了分子分型对子宫内膜癌保留生育功能诊疗影响的相关研究,总结了用于子宫内膜癌保留生育功能诊疗的分子分型检测方法和质量控制,不同分子分型的保育适应证和保育治疗方案、完全缓解后预防复发的措施,以及辅助生育治疗方案等方面的循证医学证据,并经专家组反复讨论达成本共识。旨在分子分型的基础上,规范开展子宫内膜癌的保育诊疗实践,不断积累较高质量的临床证据,促进子宫内膜癌保育疗效的不断提升。

【关键词】 子宫内膜癌;分子分型;保留生育功能

DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2025.07.001

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of endometrial cancer with fertility preservation based on molecular characteristics. Chinese Anti-Cancer Association Chinese Uterine Cancer Society; Chinese Society of Gynecologic Oncology, Chinese Medical Association

【Abstract】 The value of molecular classification in the diagnosis and treatment decision-making for fertility preservation in endometrial cancer has gradually emerged. This article summarizes relevant studies on the impact of molecular classification on the diagnosis and treatment of fertility preservation in endometrial cancer. It consolidates the evidence-based medical data regarding molecular classification detection methods and quality control for fertility preservation treatment in endometrial cancer, indications for fertility preservation across different molecular classifications, fertility preservation treatment protocols, prevention strategies after complete remission, and assisted reproductive treatment plans, leading to the development of this consensus. The aim is to promote the standardized implementation of molecular classification-based diagnosis and treatment for endometrial cancer fertility preservation, continuously accumulate high-quality clinical evidence, and continuously improve the efficacy of fertility preservation in endometrial cancer.

【Key words】 Endometrial cancer; Molecular classification; Fertility preserving treatment

子宫内膜癌(以下简称内膜癌)随着代谢性疾病的增加其发病率不断上升,并呈年轻化趋势,成为威胁女性生命健康的重大疾病和严重社会公共卫生问题。全子宫双附件切除术作为子宫内膜癌的标准治疗术式,使患者永久性丧失生育能力。近年来,年轻且有生育要求的患者日益增多,如何有效治疗疾病的同时保留生殖器官,保存年轻患者的生育能力,已成为肿瘤生殖领域的研究热点。

近年来,经过国内专家学者的不断探索和经验积累,已形成了基于多学科协作的内膜癌保留生育功能诊疗专家共识,为内膜癌保育建立了较为规范的评估和治疗体系,很大程度上提升了内膜癌患者保留生育功能的治疗结局。传统上,内膜样癌 I 级(G1)是内膜癌保留生育功能治疗的病理适应证,大剂量孕激素是其主要治疗药物^[1]。随着 2013 年内膜癌 TCGA 分子分型的提出,使我们在传统病理特征的基础

上,得以基于分子特征进一步深入理解和细分具有不同生物学行为的内膜癌,从而指导更为精准的诊疗。分子分型及其他分子特征是否影响,以及如何影响内膜癌保留生育功能诊疗的开展,目前仍在探索和经验积累过程中,并且由于内膜癌保留生育功能患者相对较少,无法在短期内形成大样本高质量循证医学证据。在探索阶段,如能就分子诊断和诊疗决策等方面形成共识性意见,使各诊疗机构能有章可循地开展工作,将有利于前瞻性病例收集和临床研究工作的协同推进,加快中国人群高质量数据的积累,推动内膜癌保留生育功能诊疗的快速发展。为此,中国抗癌协会子宫体肿瘤专业委员会和中华医学会妇科肿瘤学分会组织专家组共同制定了《基于分子特征的子宫内膜癌保留生育功能诊治中国专家共识》。

本共识将从接受保育治疗内膜癌患者中的分子分型情

* 基金资助:国家重点研发计划项目(No:2022YFC2704300);浙江省科技计划“领雁”项目(No:2025C02068)

通信作者 陈晓军 Email:xiaojunchen2013@sina.com;陈刚 Email:tjchengang@hust.edu.cn;

刘继红 Email:liujih@mail.sysu.edu.cn;孔北华 Email:kongbeihua@sdu.edu.cn

况和对保育结局的影响、如何进行分子检测、基于分子特征的保留生育功能诊疗决策三个部分进行论述。

1 保育治疗子宫内膜癌患者中分子分型的分布及其对保育结局的指导价值

有关年轻内膜癌患者分子特征及其与保育疗效关系的研究有限^[2-5]。接受保留生育功能治疗的子宫内膜癌患者中分子分型的分布与内膜癌全人群有所差异,表现为 NSMP 类型患者占绝大部分(约 80%),其次为 MMRd(约 15%),POLEmut 和 p53abn 两型合计不足 5%,而在内膜癌全人群中这四种分型的比例分别为 50%、25%、10% 和 15% 左右。一项研究荟萃分析了分子分型对子宫内膜癌和非典型增生(endometrial atypical hyperplasia, EAH)保育结局的影响^[4],纳入 8 项回顾性队列共 363 例 EC 和 EAH 患者。分子亚型的分布情况: NSMP (78.8%), MMRd/MSI-H (12.1%), POLEmut (5.8%) 和 p53abn (3.3%);完全缓解(complete response, CR)率和复发率: NSMP (78.4% 和 18.4%), MMRd/MSI-H (48.8% 和 42.8%), POLEmut (66.6% 和 14.3%) 和 p53abn (50% 和 33%);各分子亚型之间在 CR 率($P<0.001$)和复发率($P=0.005$)方面存在显著差异。两两比较分析显示, MMRd/MSI-H 的 CR 率低于 NSMP ($P<0.001$),且复发率更高($P=0.01$), p53abn 的 CR 率也低于 NSMP ($P=0.03$)。POLEmut 与其他组相比,在治疗成功率上并未表现出优势。这些证据提示,不同分子分型内膜癌保育疗效和预后上存在显著差异。同时,随着对分子分型和其他分子特征对子宫内膜癌生物学行为影响的深入理解,以及针对不同分子特征有效治疗药物的开发,使我们在内膜癌传统保育治疗评估的基础上,有可能基于分子特征扩大保育适应证,或者筛选出符合传统适应证但存在较高转移复发风险而不适合保育治疗的患者,从而提升内膜癌保育治疗的精准性、有效性和安全性。因此,有必要对拟进行保留生育功能治疗的子宫内膜癌进行包括分子分型在内的分子特征评估,为内膜癌保育临床决策提供更高质量的指导。

专家推荐:建议所有拟行保留生育功能治疗的子宫内膜癌病例进行包括分子分型在内的分子特征评估。其目的在于发现潜在的不适合保育的高危类型子宫内膜癌,也有助于针对不同分子特征的内膜癌制定最佳诊疗方案。

2 子宫内膜癌保留生育功能治疗的分子评估方案

TCGA 采用全外显子测序等多组学分析方法进行子宫内膜癌分子分型,并不适用于临床实际操作,因此,逐步开发出了 ProMisE 等临床可实际开展的简化分型手段,包括采用免疫组化检测 p53、MMR,对 POLE 致病性热点突变进行体系基因检测等。由于检测方法不同,分子分型命名也存在一定差异,本共识采用子宫内膜癌 FIGO (2023) 分期中的分子分型命名: POLEmut、MMRd、p53abn 和 NSMP。

尽管 ProMisE 分型具有速度快、可重复性较高和价格较为便宜的优势,但存在检测范围不够,可能漏诊高风险人群、误判分子分型的问题。MSKCC 对 2014 年至 2020 年间 2115 例子宫内膜癌进行了分析^[6],回顾性评估 MSK-IMPACT 二

代测序(NGS)整合分子数据(即 POLE 基因突变、TP53 基因突变、MSI 评分),以及 MMR 和 p53 免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)检测结果进行分类。结果发现,整合方法在分子层面成功分类的子宫内膜癌患者比例显著高于免疫组化替代方法(87% vs 66%, $P<0.001$)。差异主要是由于 p53 IHC 检测结果正常的子宫内膜癌中存在 TP53 基因突变。在已知 TP53 基因突变状态和 IHC 结果的 458 例患者中, 27 例(27/458, 5.9%) p53 IHC 表现为野生型状态。在已知 MSI 状态和 MMR IHC 结果的 263 例病例中, 13 例(13/263, 4.9%) IHC 显示为 pMMR。IHC 和 NGS 测序中的差异在子宫内膜癌保留生育功能评估中尤为重要。简化的 ProMisE 分型可能漏诊存在 TP53 基因突变的高危患者,和对孕激素治疗敏感性较差的 MMRd 类型子宫内膜癌患者,以及可能存在胚系突变的 Lynch 综合征患者,而这些将直接影响患者是否适合接受保育治疗的决策,以及治疗方案的选择。因此,建议对所有有强烈保育需求的子宫内膜癌病例常规进行结合 IHC 和 NGS 测序的分子分型评估方法。

以下详述子宫内膜癌分子检测的质控建议。

2.1 标本采集 子宫内膜癌保育患者采用内膜活检标本进行分子评估。如无法获取治疗启动前标本,可采用治疗过程中病变最严重的内膜标本。建议在宫腔镜下进行有针对性的子宫内膜活检,这一点对内膜癌保育患者尤为重要,因盲目取样可能遗漏超过 50% 的子宫内膜腔区域,导致漏诊。研究表明,采用子宫内膜活检样本进行分子分析是可行的,且与子宫切除标本的结果具有高度一致性。Britton 等^[7]将 ProMisE 分子分型系统应用于 257 例年龄小于 50 岁且已确诊为子宫内膜癌的术前样本分析,结果发现在最终接受子宫切除术的患者中,仅有 3 例结果不一致。Kommos 等^[8]报道子宫内膜癌手术前后标本之间分子分型结果具有极佳的一致性(准确率 0.91, κ 0.88, 95% CI: 0.79~0.94)。

2.2 标本处理 样本质量直接影响病理诊断及后续分子检测的准确性和可靠性。子宫内膜癌分子分型检测的样本类型一般为石蜡包埋组织(FFPE)样本。组织标本离体后应在 30min 内浸泡于 10~15 倍体积的 4% 中性甲醛(10% 福尔马林)固定液中,大样本应注意逐层切开以充分固定,根据样本大小和组织类型适当调整固定时间,一般不超过 72h。

2.3 病灶采集要求 建议对内膜标本进行连续切片,同时进行 HE 染色和免疫组化染色,由妇科病理专家阅片,挑选出最严重或最典型的内膜病灶进行标记,在其后的连续切片白片上对这些病灶进行取样送 NGS 测序。对于 1 例患者有多个形态的肿瘤(如腺癌混合癌肉瘤),建议不同肿瘤成分分开进行 NGS 检测;若条件不允许,则使用分化较差/更严重的成分进行检测;对免疫组化结果不一致、或其他使病理专家感到疑惑影响诊断的病灶也建议分别取样进行 NGS 测序。

2.4 免疫组化检测内容和判读 对初治样本建议至少进行以下指标的免疫组化检测: ER、PR、PTEN、p53、Ki67、MMR 蛋白(MLH1、PMS2、MSH2 及 MSH6)、L1CAM。治疗过程中应

动态评估 ER、PR 及 Ki67 的表达变化。根据 2020WHO 病理分类定义, p53abn(突变类型)染色定义为肿瘤细胞核弥漫强阳性表达(>80%)、肿瘤细胞完全缺失表达但存在内对照、或罕见的胞浆阳性表达。

2.5 NGS 检测质控、内容和判读 基于 NGS 技术检测子宫内膜癌体细胞变异的流程可概括为以下几个主要环节:样本采集、核酸提取、文库制备、上机测序、数据分析、结果注释、报告。每个环节均有严格的质控流程。由于 NGS 技术的复杂性,推荐在拥有临床基因扩增实验室资质的实验室内由拥有 PCR 上岗证的技术人员对经过验证的 NGS panel 进行试验操作。

样本采集环节需要注意病理质控及样本质控,除了上文提到的规范化 FFPE 样本前处理外,推荐使用 1 年内 FFPE 样本进行检测防止因核酸降解导致的结果异常。送检样本肿瘤细胞含量建议达到 20% 以上,低于此标准可富集后检测;选取以肿瘤细胞为主的、没有明显坏死、黏液和炎性改变的组织进行检测。

应严控检测质量,一般要求核酸浓度 $\geq 5\text{ng}/\mu\text{L}$, 总量 $\geq 30\text{ng}$, 文库片段长度应满足建库试剂盒设计的片段大小且无明显杂峰(通常为 100~300bp)。Q30 碱基占比应 $\geq 75\%$, 测序平均深度应大于文库设计要求(通常为 400~1000X), 覆盖均一性应 $\geq 90\%$ 。

用于子宫内膜癌保育治疗相关评估的 NGS panel 应包含进行子宫内膜癌分子分型所用到的相关基因位点(如 *POLE* 核酸外切酶结构域编码区域、*TP53* 基因全外显子区及 UTR 区, 足够数量的微卫星不稳定性相关位点)以及与子宫内膜癌诊断、治疗、预后及遗传疾病相关的其他基因(如 *PTEN*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*EPCAM*、*CTNNB1*、*KRAS*、*PIK3CA*、*BRCA1/2*、*HER2*、*ARID1A*、*ESR1*、*SMARCA4*、*SMARCB1*、*POLD1*、*NTRK* 等)。需说明的是,除最常见的遗传性子宫内膜癌,即林奇综合征相关 MMR 编码基因外, *PTEN*、*BRCA1/2*、*POLD1* 和 *POLE* 等基因的胚系 P/LP(致病/可能致病)变异也能够不同程度增加子宫内膜癌的发病风险。因此,建议子宫内膜癌组织 NGS 测序中应包含上述基因。如检测发现这些基因存在高峰期体系突变,且突变位点为已知遗传性疾病致病位点的,建议进行遗传咨询。

Panel 中基因位点及变异形式选择可参考美国分子病理学协会(Association for Molecular Pathology, AMP)/美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)/美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)联合制定的体细胞变异解读指南规则纳入的在子宫内膜癌诊断、治疗、预后分级中证据等级为 Ia、Ib 的基因以及 NCCN/ESMO/ACOG 等指南中提示的遗传性子宫内膜癌风险基因;必要时可额外单独检测 *MLH1* 启动子区甲基化以明确变异来源。

数据分析及结果注释需注意报告形式,基因变异结果描述应包含变异基因名称、转录本编号、使用 HGVS 命名规则规范表述的变异以及变异丰度。变异解读应整合公共数据

库、文献及软件预测数据进行综合判断。对于子宫内膜癌分子分型涉及的相关变异解读,体系变异解读需参考 AMP/ASCO/CAP/ESOM/OncoKB 等机构的基于变异分级流程,胚系变异解读需参考(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)规则。体系变异也可使用 ACMG 流程解读变异位点功能后整合进 AMP/ASCO/CAP 分类系统完成基因变异分级。对于经注释后依然分级为意义不明(variant of uncertain significance, VUS)的变异,可结合样本镜下病理形态、相关抗体的 IHC 结果进行综合判断。

最终完成的报告,根据《临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨》^[9]及《肿瘤二代测序临床报告解读共识》^[10]需包含以下内容:检测名称、患者基本信息、样本信息、检测结果、临床意义解读与注释及附录。附录中需要包含:质控数据,检测方法与局限性,检测基因范围等信息。

若一块组织上有多种形态的肿瘤存在分别进行了 NGS 检测,则在病理质控中注释清楚每种成分所占比例,在 NGS 结果中对所有检出变异的等位基因频率进行复原后再对照免疫组化和其他水平证据进行综合分析。

对组织 NGS 检测的全阴性检测结果,首先确认所使用的 NGS panel 是否覆盖子宫内膜癌相关基因及具体位点,判断是相关基因全野生型还是未检测到目标基因;然后看样本质控数据,确认检测质量合格;最后看免疫组化和其他水平证据是否和 NGS 结果相符。如有异常,可重新送检。

专家推荐:

(1) 建议对所有有保育需求的子宫内膜癌患者常规进行免疫组化和 NGS 测序的分子检测方案。

(2) 建议对初治样本进行以下指标的免疫组化检测:ER、PR、PTEN、p53、Ki67、MMR 蛋白(*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*及 *MSH6*)、L1CAM。治疗过程中应动态评估 ER、PR 及 Ki67 的表达变化。

(3) 用于子宫内膜癌保育治疗评估的 NGS 检测套餐应包含进行分子分型所用到的相关基因位点(如 *POLE* 核酸外切酶结构域编码区域、*TP53* 基因全外显子区及 UTR 区, 足够数量的微卫星不稳定性位点)以及与子宫内膜癌诊断、治疗、预后及遗传疾病相关的其他基因(包括但不限于 *PTEN*、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*、*EPCAM*、*CTNNB1*、*KRAS*、*PIK3CA*、*BRCA1/2*、*HER2*、*ARID1A*、*ESR1*、*SMARCA4*、*SMARCB1*、*POLD1*、*NTRK* 等)。

(4) 子宫内膜癌保育分子病理评估应进行严格质控,最终报告应包括以下内容:检测名称、患者基本信息、样本信息、检测结果、临床意义解读与注释及附录。附录中需要包含:质控数据,检测方法与局限性,检测基因范围等信息。由于 NGS 技术的复杂性,推荐在拥有基因扩增实验室资质的实验室内,由拥有 PCR 上岗证的技术人员进行试验操作。NGS 数据分析人员应具有临床医学或分子生物学或遗传学知识背景并经生物信息学培训。

3 基于分子特征的子宫内膜癌保留生育功能诊疗决策

既往指南建议的子宫内膜癌保留生育功能适应证如下:

(1)病理诊断为子宫内膜样癌 G1,无肌层浸润证据,并经病理学专家确认;(2)病灶局限于子宫内膜层,影像学评估无肌层浸润、附件累及或远处转移证据;(3)原则上年龄小于 40 岁,卵巢储备功能基本正常者,最大不超过 45 岁;(4)无药物治疗禁忌证;(5)有强烈保留生育意愿,并签署知情同意书;(6)有良好依从性,能按医嘱进行评估和随访。

在遵循传统子宫内膜癌保育适应证基本框架的前提下,应充分参考内膜癌分子病理特征,调整保育适应证、禁忌证和相应的保育治疗方案。对于预后相对较好的 POLEmut、MMRd、NSMP(低危类型),可考虑保留生育功能治疗;对于预后差的 NSMP(高危类型)和 p53abn 类型,不建议进行保留生育功能治疗。对于难治性的子宫内膜非典型增生(保育治疗 ≥ 6 个月病灶持续存在;或治疗 ≥ 10 个月仍未达到完全缓解;或治疗期间任何时候出现疾病进展^[11]),建议参照内膜癌进行分子检测,从分子层面分析保守治疗不响应的原因并调整治疗策略。

有约 5%肿瘤存在 2 种或以上分子特征(如 POLEmut 和 p53abn,或 MMRd 和 p53abn),被称为多种分子特征^[12]。基于已有的证据,如果同时存在 POLEmut 或 MMRd 和继发 p53abn,TP53 基因变异不应被视为驱动亚型,因为它们很可能是伴随事件,作为后期发生的事件,对分子表型没有影响,其预后与 POLEmut 或 MMRd 相似,应被分类为 POLEmut 或 MMRd 分型,而不应被分类为 p53abn。同时存在 POLEmut 和 MMRd 的肿瘤被分类为 POLEmut,并建议进行林奇综合征筛查。

3.1 NSMP 型子宫内膜癌 NSMP 型是最常见的分子亚型,占子宫内膜癌病例的 50%左右^[8,13]。在小于 40 岁的年轻女性中,NSMP 是最常见的亚型,占子宫内膜癌的近 80%^[5,7,14-15],是保留生育功能治疗最常见的类型。NSMP 型子宫内膜癌的主要特点是不存在 *POLE* 基因突变、p53 异常或错配修复缺陷,体细胞拷贝数变异数量较少、突变负荷较低,雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)表达水平较高。NSMP 是最为多样化且在分子层面最为复杂的一类癌,总体预后处于中等水平。大多数患者处于 FIGO 分期的 I 期(85%),分级为 G1 或 G2^[5]。但也存在高危类型,ER 阴性表达、组织学高级别和 L1CAM 阳性表达是这类肿瘤的不良预后因素。此外,携带 *CTNNB1* 基因突变的 NSMP 肿瘤,与低分期、低级别子宫内膜癌患者的复发风险增加相关。

3.1.1 NSMP 型保留生育功能治疗适应证和禁忌证 适应证: NSMP 类型 ER(+)子宫内膜癌可行保留生育功能治疗,该类型内膜癌与指南建议的子宫内膜癌保育治疗指征相同。禁忌证: NSMP 类型 ER(-)、高级别子宫内膜癌或非内膜样癌、L1CAM 表达阳性、特殊病理类型子宫内膜癌(如中肾样腺癌)存在复发转移高危因素,不建议进行保留生育功能治疗。

NSMP 肿瘤中 ER(-)是复发转移的高危因素。一项对 PORTEC-3 试验以及荷兰 MST 的前瞻性临床队列共 648 例高危子宫内膜癌患者的研究显示,在 NSMP 的高危子宫内膜

癌中,ER 阳性与复发风险降低独立相关($HR=0.33, 95\%CI: 0.15\sim 0.75$)。NSMP(ER-)内膜癌预后与 p53abn 患者类似^[16]。L1CAM 是一种对细胞迁移和黏附至关重要的跨膜蛋白,L1CAM 阳性($>10\%$ L1CAM 染色)表达是子宫内膜癌局部和远处转移的独立危险因素。一项研究利用 PORTEC-1 和 PORTEC-2 试验队列评估了 L1CAM 表达在早期中-高危子宫内膜癌中对复发风险的预测价值。结果显示,L1CAM 阳性表达与远处转移正相关($HR=5.1, 95\%CI: 3.1\sim 8.7$),有盆腔复发倾向,表达最高($>50\%$ 阳性)者远处转移风险最高($HR=5.3, 95\%CI: 2.7\sim 10.4$)。多因素 Cox 分析显示,L1CAM 表达是远处转移($HR=3.5, 95\%CI: 1.92\sim 6.30$)和 OS($HR=2.1, 95\%CI: 1.41\sim 2.98$)的独立风险因素^[17-18]。NSMP 类型中还有一类特殊类型内膜癌,为中肾样腺癌,其起源于退化的中肾管残迹,多见于宫颈侧壁,但也见于阴道和子宫侧壁、卵巢门和输卵管系膜。病理形态类似分化良好的内膜样癌,免疫组化雌孕激素受体表达缺失,大部分中肾样癌存在 KRAS 突变^[19],该类肿瘤更容易发生早期和远处转移,尤其是肺转移,不建议保育治疗。

3.1.2 NSMP 型保留生育功能治疗方案 NSMP 类型子宫内膜癌保留生育功能治疗采用高效孕激素方案。醋酸甲地孕酮(megestrol acetate, MA)^[20]和醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)^[21]是最常用的高效孕激素。近年来左炔诺孕酮宫内缓释系统(levonorgestrel intrauterine system, LNG-IUS)局部用药也逐渐被推荐使用^[22]。MA 初始剂量为 160~320mg/d;MPA 初始剂量为 400~600mg/d,均为连续口服,治疗完全缓解率为 70%~80%,达到完全缓解的中位时间为 6~9 个月。可根据治疗效果延长用药时间,一般不超过 1 年^[23-24]。由于 ER(+)NSMP 类型子宫内膜癌为雌激素依赖性肿瘤,因此 GnRH-a 联合来曲唑抗雌激素治疗也是有效的治疗方案,治疗方案为 GnRH-a 每 28d 1 次,来曲唑 2.5mg po qd。Dagher 等^[25]最近报告了一项对 20 例接受保留生育功能治疗的年轻内膜癌患者的研究,在该队列中,NSMP 肿瘤对孕激素治疗的反应最佳,63%的患者获得了完全缓解。一项有 77 例被诊断为 NSMP 的子宫内膜癌研究中,其完全缓解后复发率估计为 30%,有 42%的病例进行了子宫切除术^[7]。

子宫内膜癌的其他分子特征可能提示保育结局不良,虽然目前无明确证据指导个体化治疗方案选择,但建议对存在这些危险因素的患者开展临床试验或纳入前瞻性观察队列。有临床意义的 *PTEN* 突变(*PTEN*mut-Clin)是保留生育功能治疗结局不良的独立危险因素。一项探究分子分型以及 *PTEN*、*KRAS* 和 *PIK3CA* 基因突变对 135 例接受保留生育功能治疗的 EEC 和 EAH 患者影响的研究显示^[26],86.7%(117/135)为 NSMP 类型,14 例(10.4%)为 MMRd 类型,1 例(0.7%)为 POLEmut EAH,3 例(2.2%)为 p53abn EEC。NSMP 和 MMRd 患者在 16 周、32 周和 48 周时的 CR 率相似。携带有 *PTEN*mut-Clin 的患者在 32 周时的累积 CR 率低于无 *PTEN*mut-Clin 的患者(22/47, 46.8% vs 50/74, 67.6%; $P=0.023$; $OR=0.422; 95\%CI: 0.199\sim 0.896$)。*PTEN*mut-Clin 是 32 周时

CR 较低的独立危险因素 ($HR=0.535$; $95\%CI:0.324\sim0.885$; $P=0.015$)。CTNNB1 外显子 3 突变是行根治性手术的中危子宫内 膜癌复发风险增加的危险因素,但似乎不影响低危病例的预后^[27],其在内 膜癌保育中的价值尚不清楚。一项研究采用 MD Anderson 癌症中心 I 期内 膜癌 253 例进行 CTNNB1 exon 3 测序,发现 45 例 (18%) 存在 CTNNB1 突变。低危组病例未接受辅助治疗者,CTNNB1 突变不影响无复发生存期 (recurrence free survival, RFS) (野生型 vs 突变型: 11.3 年 vs 8.1 年, $P=0.65$)。中危组病例 (深肌层和/或 LVI) 中 CTNNB1 突变且无辅助治疗者复发时间最短 (1.6 年)、CTNNB1 突变且行辅助治疗者复发时间为 4.0 年,而 CTNNB1 野生型有/无辅助治疗者复发时间分别为 8.5 年和 7.2 年 (所有组比较 $P=0.01$)。

3.1.3 NSMP 型遗传咨询 年轻女性中 PTEN 胚系突变的 Cowden 综合征发病率增加。因此,对肿瘤组织分子检测发现存在较高丰度的 PTEN 致病性突变^[5],尤其是对突变位点为已知 Cowden 综合征突变位点的病例应进行遗传咨询。

3.1.4 NSMP 型完全缓解后预防复发和辅助生育策略 NSMP 类型子宫内 膜癌对孕激素治疗相对敏感,完全缓解后,采用孕激素,如 LNG-IUS 或口服避孕药,维持治疗和预防复发。这类患者通常合并排卵功能障碍,辅助生育治疗策略首选 IVF-ET。对男方精液正常,输卵管通畅和卵巢功能正常的患者,可考虑使用保护内膜的来曲唑促排卵指导同房治疗。对于合并 Cowden 综合征的患者,建议行胚胎植入前遗传学检测,最大程度上阻断遗传性疾病垂直传播。

专家推荐:

(1) NSMP 型 ER(+) 符合指南建议保育治疗指征的子宫内 膜癌可行保育治疗。NSMP 型 ER(-)、高级别子宫内 膜癌或非内 膜样癌、L1CAM 表达阳性、特殊病理类型子宫内 膜癌 (如中肾样腺癌) 存在复发转移高危因素,不建议进行保育生育功能治疗。

(2) NSMP 型子宫内 膜癌保育生育功能治疗采用以高效孕激素为主的治疗方案。该类型内 膜癌发生多与排卵功能障碍有关,完全缓解后建议积极辅助生育治疗。确诊 Cowden 综合征患者建议行胚胎植入前遗传学检测。

3.2 MMRd 型子宫内 膜癌 MMRd 型在子宫内 膜癌占比 20%~30%。在 <40 岁年轻女性中,MMR 型占 15% 左右^[5]。MMRd 型缺乏一种或多种对 DNA 修复至关重要的错配修复 (MMR) 蛋白 (MLH1、PMS2、MSH6 及 MSH2) 的表达。该类肿瘤突变负荷高、微卫星不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H)。MMRd 型子宫内 膜癌大多数为散发性,大约 90% 的 MLH1/PMS2 蛋白表达缺失是由于体细胞 MLH1 编码基因启动子甲基化导致的 MLH1 基因表达沉默所致。MMR 蛋白编码基因体系突变致使相应蛋白功能缺失,也会导致散发性 MMRd 内 膜癌^[28-29]。还有大约 10% 的 MMRd 子宫内 膜癌与导致林奇综合征的胚系突变相关。因此,MMRd 子宫内 膜癌患者建议进行遗传咨询和林奇综合征检测。

3.2.1 MMRd 型保育生育功能治疗适应证 MMRd 型子宫

内 膜癌预后较好,符合指南建议保育生育功能治疗适应证的 MMRd 型子宫内 膜癌都可接受保育生育功能治疗。

此外,MMRd 型子宫内 膜癌肿瘤突变负荷高,对免疫检查点抑制剂敏感。根据 KEYNOTE158 研究^[30],晚期复发性 MMRd 非结直肠实体肿瘤采用帕博利珠单抗单药治疗可获得 30.8% 的客观缓解率,中位治疗反应时间可达 47.5 个月,提示免疫检查点抑制剂单药或联合孕激素可能是 MMRd 型子宫内 膜癌保育生育功能治疗的有效方案,特别是已超出经典内 膜癌保育治疗适应证的病例,如存在浅肌层浸润或合并林奇综合征相关卵巢肿瘤的患者^[31]。

3.2.2 MMRd 型保育生育功能治疗方案 MMRd 型子宫内 膜癌保育生育功能治疗方案同 NSMP 类型子宫内 膜癌。需注意与 NSMP 类型内 膜癌相比,MMRd 类型内 膜癌更多出现孕激素抵抗,完全缓解后复发风险更高。宫腔镜下充分去除病灶可提升 MMRd 内 膜癌 CR 率。研究显示接受保育治疗的 MMRd 和 MMRp 两组内 膜癌患者孕激素治疗最佳反应率 (PR/CR) 分别为 44.4% 和 82.2% ($P=0.018$)^[32]。一项对 22 例接受保育治疗的 MMRd 子宫内 膜癌的综述显示^[15],估计 6 个月时的 CR 率为 47.8%,观察到 13% 的患者出现复发或病情进展。在采用宫腔镜全面评估去除病灶后,MMRd 内 膜癌保育 CR 率与 NSMP 类型相似,但与 NSMP 型患者相比,MMRd 型患者复发率显著升高^[33]。在一项针对 171 例患者 (包含 EC 86 例,EAH 85 例) 的回顾性分析中,所有患者在开始孕激素治疗前及治疗后约每 3 个月进行一次宫腔镜病灶切除及子宫内 膜活检病理检查。这些患者中 NSMP 型与 MMRd 型患者治疗 40 周累积 CR 率差异无统计学意义 (分别为 61.6%、60.0%; $P=0.593$),但与 NSMP 型患者相比,MMRd 型患者 CR 后的 1 年累积复发率显著升高 (分别为 14.4%、50.0%; $P=0.015$)^[33]。

采用免疫检查点抑制剂联合孕激素可能是 MMRd 型子宫内 膜癌保育生育功能治疗的有效方案,目前有相关临床试验正在进行中^[34]。免疫检查点抑制剂单药可能是林奇综合征相关子宫内 膜癌有效的保育治疗方案,对超出保育生育功能适应证的患者,也可考虑在充分知情、严格评估和严密监护下进行保育生育功能治疗。一项单中心回顾性研究显示,对 3 例 I A2~II A 期林奇综合征相关子宫内 膜癌,以及 1 例合并林奇综合征相关结直肠癌的子宫内 膜癌患者采用免疫检查点抑制剂单药治疗,获得了 100% CR 率,并在完全缓解后随访 3~41 个月未见复发^[31]。免疫检查点抑制剂对患者卵巢功能及生育力的影响并不清楚,建议开展前瞻性研究。

MMRd 子宫内 膜癌中,MLH1 基因启动子甲基化肿瘤较 MMR 编码基因体系或胚系突变病例存在更多病理危险因素,如更多深肌层浸润、淋巴血管浸润等,预后存在更差的趋势^[35-37],但在保育病例尚无证据提示这些因素影响保育结局。

3.2.3 MMRd 型遗传咨询 林奇综合征是最常见的遗传性子宫内 膜癌综合征,以 MMR 编码基因胚系突变为主要遗传特征。林奇综合征患者罹患子宫内 膜癌和结直肠癌的风险

为 40%~60%,且发病年龄较散发型内膜癌低 10 岁。对存在 MMR 蛋白表达缺失、微卫星不稳定、肿瘤组织分子检测及较高丰度遗传性子宫内膜癌相关基因突变的,有明确肿瘤家族史或个人史(1 位一级亲属在 60 岁或更年轻时患林奇综合征相关癌症;患者本人同时或先后患有林奇综合征相关癌症)的患者,建议在知情同意后进行遗传咨询和遗传性子宫内膜癌胚系基因检测,检测基因应该至少包括林奇综合征相关基因(*MLH1*、*PMS2*、*MSH2*、*MSH6*、*EPCAM*)。若子宫内膜癌确定为林奇综合征,保育之前建议完善胃肠镜检查,以排除胃肠肿瘤。

3.2.4 MMRd 型完全缓解后预防复发和辅助生育策略
MMRd 型子宫内膜癌尽管不如 NSMP 类型对孕激素敏感,但大部分还是对孕激素响应,该类型内膜癌发生绝大部分与卵巢排卵功能障碍有关。因此,完全缓解后同样采用曼月乐环或口服避孕药维持治疗,预防复发。需注意这类肿瘤完全缓解后复发风险较高,应加强监测,一旦怀疑复发,应通过内膜活检病理检查明确诊断。对于采用免疫检查点抑制剂治疗后完全缓解的病例,是否采用免疫检查点抑制剂维持治疗以及维持治疗时长的经验不足。我们建议完全缓解后维持治疗至少 6 个月,但仍需更多的经验积累。辅助生育治疗策略首选 IVF-ET,可也考虑孕激素保护下促排卵治疗。对于合并林奇综合征的患者,建议行胚胎植入前遗传学检测,最大程度上阻断遗传性疾病垂直传播。

专家推荐:

(1)符合指南建议子宫内膜癌保留生育功能治疗适应证的 MMRd 型子宫内膜癌可接受保留生育功能治疗。

(2)MMRd 型子宫内膜癌保留生育功能治疗方案同 NSMP 型子宫内膜癌。宫腔镜下去除病灶可提升完全缓解率。该类型内膜癌完全缓解后复发风险增加,应严密检测。完全缓解后建议积极辅助生育治疗。Lynch 综合征患者建议行胚胎植入前遗传学检测,阻断致病基因垂直传播。

3.3 POLEmut 型子宫内膜癌 POLEmut 型子宫内膜癌是最不常见的分子亚型,约占所有子宫内膜癌的 6%~10%,在年轻女性子宫内膜癌中占 3%左右^[5,13,15]。POLEmut 型子宫内膜癌在 DNA 聚合酶 ϵ 的核酸外切酶结构域存在致病性突变,导致肿瘤细胞突变负荷极高,每兆碱基的突变数可超过 100 个。Britton 等在针对年轻女性的一项研究中发现^[7],85%的 POLEmut 型子宫内膜癌病例被诊断为 FIGO I 期,且多为 G1~G2。在该队列中,18%的病例存在淋巴血管间隙浸润(未发现淋巴结转移);25%的病例肌层浸润程度大于 50%。尽管具有这些病理特征,POLEmut 型子宫内膜癌患者的预后却非常好,复发和死亡风险均较低^[8,38-39]。由于 POLEmut 肿瘤通常表现为高级别癌症,传统上属于子宫内膜癌保留生育功能治疗禁忌证,因此 POLEmut 型子宫内膜癌保留生育功能治疗的经验非常有限。目前的文献均仅有个案报道,且治疗结局不一。

3.3.1 POLEmut 型保留生育功能治疗适应证 虽然行根治

性手术的 POLEmut 型子宫内膜癌预后良好,但对该类型病例保育治疗经验有限。符合内膜癌传统保育治疗指征的 POLEmut 型子宫内膜癌患者,可考虑保留生育功能治疗。

3.3.2 POLEmut 型保留生育功能治疗方案 已有的证据显示,POLEmut 型内膜癌对放疗、化疗均不敏感,对孕激素治疗的疗效不确切。充分去除病灶是 POLEmut 型子宫内膜癌保留生育功能治疗的已知有效治疗方案。由于 POLEmut 内膜癌具有高肿瘤突变负荷的分子特征,因此免疫检查点抑制剂可能是有效的治疗方案,建议开展前瞻性临床研究。

3.3.3 POLEmut 型完全缓解后预防复发和辅助生育策略
POLEmut 型子宫内膜癌发病机制可能与卵巢排卵功能障碍无关,如何预防复发并无经验。口服避孕药规则服用保持内膜规则脱落是否有预防效果并不清楚。完全缓解后建议严密随访,以期及早发现复发。对于采用免疫检查点抑制剂治疗后完全缓解的病例,是否采用免疫检查点抑制剂维持治疗以及维持治疗的时长还缺乏经验。我们建议完全缓解后维持治疗至少 6 个月,但仍需更多的经验积累。这类患者通常卵巢排卵功能正常,建议完全缓解后积极备孕。确诊遗传性子宫内膜癌病例建议行胚胎植入前遗传学检测。

专家推荐:符合保育指征的 POLEmut 型子宫内膜癌,可通过彻底清除病灶进行保留生育功能治疗。

3.4 p53abn 型子宫内膜癌 p53abn 型子宫内膜癌具有大量的体细胞拷贝数变异、较低的突变率,且普遍存在的 *TP53* 基因突变^[13]。p53abn 在年轻女性中较为少见(0~6.7%)^[5,15],大多数患者(90.9%)在 40 岁以后被确诊,体质量指数(body mass index, BMI)较低。尽管 p53abn 肿瘤仅占子宫内膜癌总数的 15%,但其预后最差,并且在子宫内膜癌导致的死亡病例中占 50%~70%。以 p53 野生型组作为参照, p53abn 患者总生存的风险比为 12.8,疾病特异性生存的风险比为 24.2^[7]。因此, p53abn 型子宫内膜癌不建议进行保留生育功能治疗,即使是局限于子宫内膜的早期病例。由于少数非典型增生病例也存在致病性 *TP53* 基因突变,因此对非典型增生病例也建议在保育治疗启动前行 MMR 和 p53 免疫组化检测,排除 p53abn 的高危类型。对存在 p53 异常的非典型增生,也建议慎重讨论是否可行保育治疗。

专家推荐:p53abn 型子宫内膜癌为高危类型内膜癌,不建议进行保留生育功能治疗。

总之,分子特征对子宫内膜癌保留生育功能的影响及临床意义仍在不断探索中,伴随 NGS 测序及其他检测手段的不断成熟,以及相关病例和数据的不断积累,基于分子特征的内膜癌精准保育诊疗将会日趋完善和规范化。强烈建议患者在专业中心进行子宫内膜癌保留生育功能的治疗,将有限的病例尽可能纳入前瞻性临床研究队列,助力我国子宫内膜癌保育诊疗质量的不断提升。

建议开展前瞻性临床研究和病例登记,积累高质量临床证据,指导今后基于分子特征的子宫内膜癌保育诊疗开展。

执笔专家:

陈晓军 同济大学附属第十人民医院
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
刘继红 中山大学肿瘤防治中心
孔北华 山东大学齐鲁医院

专家组组长:

马 丁 华中科技大学同济医学院附属同济医院
孔北华 山东大学齐鲁医院
刘继红 中山大学肿瘤防治中心

专家组成员:

曹冬焱 中国医学科学院北京协和医院
陈 刚 华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈 勃 中山大学孙逸仙纪念医院
程文俊 南京医科大学第一附属医院/江苏省妇幼保健院
崔保霞 山东大学齐鲁医院
范江涛 广西医科大学第一附属医院
冯炜炜 上海交通大学医学院附属瑞金医院
冯艳玲 中山大学肿瘤防治中心
高国兰 中国科学院大学存济医学院
郭瑞霞 郑州大学第一附属医院
哈春芳 宁夏医科大学总医院
姜 洁 山东大学齐鲁医院
康 山 河北医科大学第四医院
李 凌 南昌医学院附属妇幼保健院/江西省妇幼保健院
李清丽 四川大学华西第二医院
李艳芳 中山大学肿瘤防治中心
李 政 云南省肿瘤医院
梁志清 第四军医大学附属西南医院
刘开江 上海交通大学医学院附属仁济医院
孟元光 中国人民解放军总医院
鹿 欣 复旦大学附属妇产科医院
曲芃芃 天津市中心妇产科医院
宋 坤 山东大学齐鲁医院
孙 阳 福建省肿瘤医院
王建六 北京大学人民医院
王丹波 辽宁省肿瘤医院
王登凤 四川省肿瘤医院/电子科技大学附属肿瘤医院
王 冬 重庆大学附属肿瘤医院
王 莉 河南省肿瘤医院
王世宣 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王 薇 上海市第一妇婴保健院
王新宇 浙江大学医学院第一附属医院
汪 辉 浙江大学附属妇产科医院
温 灏 复旦大学附属肿瘤医院
吴令英 中国医学科学院肿瘤医院
向 阳 中国医学科学院北京协和医院
徐丛剑 复旦大学附属妇产科医院
杨佳欣 中国医学科学院北京协和医院

臧荣余 复旦大学附属中山医院
张国楠 四川省肿瘤医院/电子科技大学附属肿瘤医院
张 新 辽宁省肿瘤医院
张英丽 浙江省肿瘤医院
赵 霞 四川大学华西第二医院
郑 虹 北京大学附属肿瘤医院
郑佳谊 同济大学附属第十人民医院
周怀君 南京大学医学院附属鼓楼医院
周 颖 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)

参 考 文 献

- [1] 子宫内膜癌保留生育功能多学科诊疗中国专家共识编写组.子宫内膜癌保留生育功能多学科诊疗中国专家共识[J].中华生殖与避孕杂志,2023,43(4):11
- [2] Agusti N, Kanbergs A, Nitecki R. Potential of molecular classification to guide fertility-sparing management among young patients with endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2024, 185: 121-127
- [3] Bani MA, Maulard A, Morice P, et al. Integration of the molecular classification of endometrial carcinoma to select patients for fertility sparing strategies [J]. Anticancer Res, 2024, 44(2): 445-452
- [4] Ferrari FA, Uccella S, Franchi M, et al. Performance of molecular classification in predicting oncologic outcomes of fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2025, 35(1): 100016
- [5] Hu Z, Wu Z, Liu W, et al. Proteogenomic insights into early-onset endometrioid endometrial carcinoma: predictors for fertility-sparing therapy response[J]. Nat Genet, 2024, 56(4): 637-651
- [6] Rios-Doria E, Momeni-Boroujeni A, Friedman CF, et al. Integration of clinical sequencing and immunohistochemistry for the molecular classification of endometrial carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2023, 174: 262-272
- [7] Britton H, Huang L, Lum A, et al. Molecular classification defines outcomes and opportunities in young women with endometrial carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(3): 487-495
- [8] 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
- [9] 黄辉, 沈亦平, 顾卫红, 等. 临床基因检测报告规范与基因检测行业共识探讨[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(1): 8
- [10] 二代测序临床报告解读肿瘤学专家组. 肿瘤二代测序临床报告解读共识[J]. 循证医学, 2022, 22(2): 15
- [11] Zhou S, Xu Z, Yang B, et al. Characteristics of progestin-insensitive early stage endometrial cancer and atypical hyperplasia patients receiving second-line fertility-sparing treatment[J]. J Gynecol Oncol, 2021, 32(4): e57
- [12] Leon-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
- [13] Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endome-

- trial carcinoma[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 67-73
- [14] Falcone F, Normanno N, Losito NS, et al. Application of the proactive molecular risk classifier for endometrial cancer (ProMisE) to patients conservatively treated: Outcomes from an institutional series [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 240: 220-225
- [15] Ran X, Hu T, Li Z. Molecular classification in patients with endometrial cancer after fertility-preserving treatment: application of promise classifier and combination of prognostic evidence [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 810631
- [16] Vermij L, Jobsen JJ, Leon-Castillo A, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(7): 1360-1368
- [17] Bosse T, Nout RA, Stelloo E, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(15): 2602-2610
- [18] Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(15): 1142-1150
- [19] Euscher ED, Bassett R, Duose DY, et al. Mesonephric-like carcinoma of the endometrium: a subset of endometrial carcinoma with an aggressive behavior [J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(4): 429-443
- [20] Kalogiannidis I, Agorastos T. Conservative management of young patients with endometrial highly-differentiated adenocarcinoma [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 31(1): 13-17
- [21] Yamagami W, Susumu N, Makabe T, et al. Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? [J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(2): e21
- [22] Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(4): 651-657
- [23] Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2798-2803
- [24] Yang BY, Gulinazi Y, Du Y, et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial [J]. *BJOG*, 2020, 127(7): 848-857
- [25] Dagher C, Manning-Geist B, Ellenson LH, et al. Molecular subtyping in endometrial cancer: a promising strategy to guide fertility preservation [J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 179: 180-187
- [26] Xue Y, Dong Y, Lou Y, et al. PTEN mutation predicts unfavorable fertility preserving treatment outcome in the young patients with endometrioid endometrial cancer and atypical hyperplasia [J]. *J Gynecol Oncol*, 2023, 34(4): e53
- [27] Kurnit KC, Fellman BM, Mills GB, et al. Adjuvant treatment in early-stage endometrial cancer: context-dependent impact of somatic CTNNB1 mutation on recurrence-free survival [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(7): 869-874
- [28] Benichou J, Schwall C, Sastre-Garau X, et al. Impact of the new molecular classification of endometrial cancer: a French cohort study [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166(3): 515-521
- [29] Ryan NAJ, Glaire MA, 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
- [30] Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 929-938
- [31] Yang X, Xue Y, Shao W, et al. Fertility-sparing treatment outcomes using immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer patients with Lynch syndrome [J]. *J Gynecol Oncol*. 2025. doi: 10.3802/jgo.2025.36.e59. Online ahead of print
- [32] 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 e371-370 e313
- [33] Xu Y, Zhao M, Zhang L, et al. Outcomes of fertility preservation treatments in patients with endometrial cancer with different molecular classifications based on an NGS panel [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1282356
- [34] Obermair A, Gebiski V, Goh J, et al. Phase 2b, open-label, single-arm, multicenter pilot study of the efficacy, safety, and tolerability of dostarlimab in women with early-stage mismatch repair-deficient endometrioid endometrial adenocarcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2025: 101644
- [35] Post CCB, Stelloo E, Smit V, et al. Prevalence and prognosis of lynch syndrome and sporadic mismatch repair deficiency in endometrial cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(9): 1212-1220
- [36] Capasso I, Perrone E, Duranti S, et al. Are all mismatch repair deficient endometrial cancers created equal? A large, retrospective, tertiary center experience [J]. *Eur J Cancer*, 2025, 220: 115344
- [37] Manning-Geist BL, Liu YL, Devereaux KA, et al. Microsatellite instability-high endometrial cancers with MLH1 promoter hypermethylation have distinct molecular and clinical profiles [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(19): 4302-4311
- [38] McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: an individual patient data meta-analysis [J]. *Cancer*, 2021, 127(14): 2409-2422
- [39] The 2020 WHO classification of genital female tumours. 5th edition. Lyon, France, IARC. 2020

(收稿日期 2025-06-25)