

基于临床需求的子宫内膜癌基因检测规范化选择中国专家共识(2025 年版)

王煜宁¹, 李芳梅¹, 邓 雷¹, 宋玉丽¹, 于爱军², 张 颐¹, 张师前³

中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会

基于临床需求的子宫内膜癌基因检测规范化选择中国专家共识制定专家组

(1. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 3. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012)

摘 要: 子宫内膜癌发病率逐年增高, 其规范化诊疗已逐渐过渡到分子诊疗阶段, 分子分型、遗传筛查、分子标志物、个体基因突变等对子宫内膜癌的诊断、治疗和预后具有重要意义, 尤其是对于复发转移性的子宫内膜癌。本共识基于临床需求, 结合近年来基因检测的技术进展与应用成果, 提出了基于临床需求的子宫内膜恶性肿瘤基因检测规范化选择的建议, 旨在为临床医生提供实用的参考标准, 以促进个体化治疗方案的制订, 提高患者的治疗效果和生活质量。

主题词: 子宫内膜肿瘤; 基因检测; 专家共识

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2025)10-0825-12

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2025.10.B001

Chinese Expert Consensus on Standardized Selection of Endometrial Cancer Gene Testing Based on Clinical Requirements (Version 2025)

WANG Yuning¹, LI Fangmei¹, DENG Lei¹, SONG Yuli¹, YU Aijun², ZHANG Yi¹, ZHANG Shiqian³

Chinese Holistic Ovarian Cancer Society of China Anti-Cancer Association;

Expert Group of Chinese Expert Consensus on Standardized Selection of Endometrial Cancer Gene Testing Based on Clinical Requirements

(1. The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 3. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: The incidence of endometrial cancer has been increasing, and its standardized diagnosis and treatment have gradually transitioned to the molecular treatment stage. Molecular subtyping, genetic screening, molecular biomarkers, and individual gene mutations play a crucial role in the diagnosis, treatment, and prognosis of endometrial cancer, especially in cases of recurrent and metastatic endometrial cancer. This consensus is based on clinical needs and incorporates recent advancements and applications in genetic testing technologies. It provides recommendations for the standardized selection of genetic testing for endometrial malignancies, aimed at offering practical reference standards for clinicians to facilitate the development of personalized treatment plans, ultimately improving patient outcomes and quality of life.

Subject words: endometrial neoplasms; gene test; expert consensus

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是高收入国家最常见的妇科恶性肿瘤, 其发病率在全球范围内呈上升趋势^[1]。近年来, 分子生物学研究揭示了子宫内膜癌的多样性, 尤其是在基因突变、表观遗传变

基金项目: 辽宁省重点研发项目(2024JH2/102500019); “兴辽英才计划”医学名家项目(XLYC2412037); 沈阳市科技局2023年助力中国医科大学高质量发展专项(23-506-3-01-10); 沈阳市科技计划(22-321-33-08)

通信作者: 于爱军, E-mail: yaj1993@126.com

张 颐, E-mail: syzi@163.com

张师前, E-mail: r370112@126.com

收稿日期: 2025-04-15; 修回日期: 2025-08-20

化和分子通路异常方面^[2]。基因检测能够识别驱动基因突变、拷贝数变异、基因融合及表观遗传改变, 用于肿瘤分型、预后评估和精准治疗^[3], 针对特定基因突变的靶向治疗已为部分患者提供了有效的治疗选择。高通量测序和全基因组分析已识别出与子宫内膜癌相关的关键基因, 如*PTEN*、*PIK3CA*、*KRAS*和*TP53*等^[4]。此外, 微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)和DNA错配修复基因突变(如*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*)与子宫内膜癌的预后及其对

免疫检查点抑制剂的敏感性相关^[4]。本共识重点介绍基因检测、分子分型在子宫内膜癌中的规范化应用及其在靶向治疗和免疫治疗中的价值，以期为子宫内膜癌的规范化基因检测提供借鉴。

1 共识的制订方法

1.1 共识的制订标准

本共识的制订遵循2014年版《世界卫生组织指南制订手册》^[5]和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[6]；并且已在国际实践指南注册与透明化平台注册(注册网址: <http://www.guidelines-registry.org/>, 注册编号: PREPARE-2025CN452)。

1.2 目标人群与使用者

本共识主要供妇科肿瘤科医生、病理科医生及其他相关医疗工作者参考；目标人群为子宫内膜癌患者,旨在提高子宫内膜癌的诊断、分期和治疗的精准性及有效性,改善子宫内膜癌患者预后。

1.3 临床问题的遴选与确定

本共识由经验丰富和较高学术影响力的专家牵头并组建编写团队,设立文献支持小组并确定主要的检索策略,聚焦子宫内膜癌的分子病理特征及其临床意义,最终通过会议讨论确定了若干个关键临床问题,包括:子宫内膜癌传统病理分型的局限性;分子分型及其对精准分期和治疗的意义;常见基因突变(如POLE、MSI、TP53等)的作用及临床意义;少见基因突变(如PI3K/AKT、ARID1A、KRAS等)在子宫内膜癌中的作用。

1.4 证据检索与筛选

依据目标人群或患者群体、干预措施、比较措施、结果(population/patient, intervention, comparison, outcome, PICO)原则,对所涉及的临床问题进行了系统检索。①检索数据库:包括中国知网、万方、维普、

中国生物医学全文数据库、Ovid MEDLINE、Ovid Embase数据库。②检索时间:涉及子宫内膜癌分子分型和基因突变的文献,检索时间限于2000年至2025年。③中、英文检索词:子宫内膜癌、分子分型、基因突变、内分泌治疗、免疫治疗、endometrial carcinoma、molecular subtyping、gene mutation、hormonal therapy、immunotherapy。④检索文章的类型:涉及子宫内膜癌并正式发表的原创研究结果,包括系统评价、随机对照试验、队列研究和病例对照研究的循证医学证据。

1.5 证据的评价与分级

经集体讨论,本共识证据质量分为3个等级:高(A)、中(B)、低(C);推荐强度根据干预措施利弊关系分为强推荐和弱推荐[依据评估、制定及评价分级(grades of recommendation, assessment, development and evaluation, GRADE)系统修订]^[7](表1)。

2 基因检测在子宫内膜癌中的应用

2.1 子宫内膜癌的分子病理特征

2.1.1 传统病理分型与局限性

根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)颁布的第4版女性生殖系统肿瘤分类标准,子宫内膜癌的组织形态学分为9大类,其实质还是基于传统的 型和 型病理分型^[8], 型以子宫内膜样腺癌(endometrial endometrioid carcinoma, EEC)为主,通常表达雌激素受体(estrogen receptor, ER),因而被称为雌激素依赖型; 型以浆液性癌(serous endometrial carcinoma, SEC)为代表的非雌激素依赖型,还包括其他较少见类型如恶性苗勒氏管混合瘤、透明细胞癌、癌肉瘤和未分化癌等。型子宫内膜癌分化程度和预后较好,约占所有子宫内膜癌的80%~90%,5年生存率可达85%^[9],常见的分子改变包括

表1 本专家共识推荐等级

证据质量等级	具体描述
质量分级	
高(A)	未来的研究不太可能对目前的评估结果有重要影响,从而不大可能改变当前推荐
中(B)	未来的研究可能对目前的评估结果有重要影响,从而可能改变当前推荐
低(C)	未来的研究很可能对目前的评估结果有重要影响,从而很可能改变当前推荐
推荐强度	
强推荐	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐	利弊不确定或无论高或低质量的证据均显示利弊相当

*PTEN*失活和MSI。型子宫内膜癌往往为高级别病变,5年生存率约55%^[10],其特征性分子改变主要为*TP53*突变。传统病理分型的局限性在于某些特殊类型的子宫内膜癌如透明细胞癌和癌肉瘤不完全符合型或型的定义,因预后较差导致临床治疗决策复杂;此外,传统病理分型对预后评估存在偏倚,尽管型子宫内膜癌通常预后较好,但仍有部分早期诊断患者出现复发和转移,提示其潜在的高风险分子特征;型子宫内膜癌虽普遍为高级别,但部分患者的预后可能优于预期,提示其可能存在具有良好预后特征的亚群。随着分子病理学技术的发展,越来越多的研究基于分子特征进一步细分子宫内膜癌类型,以更有效地指导临床诊疗。

2.1.2 子宫内膜癌分子分型及其临床意义

基于多组学研究,2013年美国癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas,TCGA)首次提出子宫内膜癌相关的4个主要分子分型^[4],即*POLE*超突变型(*POLE* ultramutated)、微卫星高度不稳定型(microsatellite instability-high mutation,MSI-H)、高拷贝数型(copy-number high,CN-H)及低拷贝数型(copy-number low,CN-L),4种分子分型占比分别为7%、28%、26%、39%。为更便于临床应用,通过联合*POLE*突变、错配修复(mismatch repair,MMR)蛋白缺失和*P53*蛋白表达,将TCGA分型优化为TransPORTEC^[11]和ProMisE^[12],TransPORTEC分型包括*POLE*突变型(*POLE* mutation)、MSI型、无特异性分子谱型(no specific molecular profile,NSMP)和*P53*突变型(*P53*-mutant)。ProMisE分型则分为*POLE*核酸外切酶结构域(exonuclease domain,EDM)突变型(*POLE* EDM)、错配修复缺陷型(mismatch repair deficient,MMRd)、*P53*野生型(*P53* wild type expression,*P53*wt)和*P53*异常型(*P53* abnormal expression,*P53*abn);其中

MMRd/MSI型等同于TCGA的MSI-H型,*P53*wt/NSMP对应CN-L型,*P53*abn/*P53*-mutant对应CN-H型。其他权威机构如WHO、欧洲妇科肿瘤学会(European Society of Gynaecological Oncology,ESGO)采用*POLE* mut、MMRd、NSMP和*P53*abn的命名,而NCCN则保留*POLE*和MSI-H术语,并用拷贝数变异(copy-number low/high)描述CN-L/CN-H型。无论何种分型,均强调分子特征在疾病分类中的核心地位(表2)。

2023版子宫内膜癌国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)分期中纳入分子分型,添加下标“m”标识^[13]。FIGO期和期,若为*POLE*mut,分期调整为A期;若为*P53*abn则调整为C期(表3)。研究证实,*POLE*mut和*P53*abn对FIGO期和期患者预后有影响,而对期和期患者预后无影响。MMRd或NSMP型子宫内膜癌,虽然分子分型不影响FIGO分期,本共识仍建议添加下标以便资料收集,获取更完善的临床研究资料。少数(约5%)多重分子特征共存的病例^[14],如*POLE*mut和*P53*abn共存时,通常以*POLE*mut为主,患者预后良好。MMRd和*P53*abn异常共存时,则判定为MMRd型。分子分型建议遵循以下判读顺序:①首先依据*POLE*基因检测结果进行判断,若存在致病变异,则判定为*POLE*mut;②若*POLE*基因为野生型或无致病变异,则根据MMR/MSI状态判断,若为错配修复缺陷或MSI-H,则判定为MMRd;③若MMR/MSI为错配修复功能完整(proficient mismatch repair,PMMR)或微卫星稳定(microsatellite stability,MSS)[包括微卫星低度不稳定型(microsatellite instability-low,MSI-L)和MSS],则根据*P53*状态判定:*P53*异常则归类为*P53*异常型,*P53*正常则归类为NSMP型。

该分子分型方法为子宫内膜癌的精准分期和个体化治疗提供了基础,为患者提供更为精确的预后和治疗决策。

表2 不同学术组织子宫内膜癌分子分型命名方式

WHO	ESGO	NCCN	TCGA	ProMisE	Trans-PORTEC
<i>POLE</i> mut	<i>POLE</i> mut	<i>POLE</i>	<i>POLE</i> (ultramutated)	<i>POLE</i> EDM	<i>POLE</i> mutation
MMRd	MMRd	MSI-H	MSI-H(hypemutated)	MMRd	MSI
NSMP	NSMP	Copy-number low	Copy-number low(endometrioid)	<i>P53</i> wt	NSMP
<i>P53</i> abn	<i>P53</i> abn	Copy-number high	Copy-number high(serous-like)	<i>P53</i> abn	<i>P53</i> -mutant

注:WHO:World Health Organization,世界卫生组织;ESGO:European Society of Gynaecological Oncology,欧洲妇科肿瘤学会;NCCN:National Comprehensive Cancer Network,美国国立综合癌症网络;TCGA:The Cancer Genome Atlas,癌症基因组图谱;ProMisE:Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer,子宫内膜癌前瞻性分子风险分类器;PORTEC:post operative radiation therapy in endometrial carcinoma,子宫内膜癌术后放射治疗;*POLE*mut:*POLE* mutation,*POLE*突变型;NSMP:no specific molecular profile,无特异性分子谱型;MMRd:mismatch repair deficient,错配修复缺陷型;*P53*abn:*P53* abnormal expression,*P53*异常型;*P53*wt:*P53* wild type,*P53*野生型;MSI-H: microsatellite instability-high,微卫星高度不稳定型;EDM:exonuclease domain,核酸外切酶结构域。

表3 与子宫内膜癌分子分型有关的FIGO分期

期别	子宫内膜癌(期和 期)的分子特征	分期变化
A _m POLEmut	POLEmut型子宫内膜癌,局限于子宫体或延伸至子宫颈,无论淋巴脉管间隙浸润程度或组织学类型	比POLE野生型降期
C _m P53abn	P53abn型子宫内膜癌,局限于子宫体,有任何子宫肌层侵犯,有或无子宫颈浸润,无论淋巴脉管间隙侵犯程度或组织学类型	比P53野生型升期

注:FIGO:International Federation of Gynecology and Obstetrics, 国际妇产科联盟;POLEmut:POLE mutation,POLE突变型;P53abn:P53 abnormal expression,P53异常型。

2.2 常见基因突变及其在子宫内膜癌中的作用

2.2.1 POLE超突变型

POLE基因编码DNA聚合酶 ϵ 的催化亚基,其核酸外切酶结构域突变,尤其是外显子exon9~14区域的热点突变(如P286R、V411L、S297F、A456P、S459F),已被证实是子宫内膜癌预后良好的独立因素之一。携带POLE热点突变的患者通常较年轻,体质指数(body mass index,BMI)较为正常。虽然这些患者的病理分级较高,常伴有散在的肿瘤巨细胞并且富含肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes,TILs)^[15],上述特征似乎预示肿瘤具有较高的侵袭性,然而患者预后依然良好,极少复发或死亡^[16-18]。

POLE突变型患者对传统的治疗方式(如手术和放疗)反应较好,具有较低的疾病进展和死亡风险,能有效改善患者的总生存期(overall survival,OS)和无进展生存期(progression-free survival,PFS)^[19]。根据PORTEC-1、-2和-3系列试验结果^[20-21],POLE突变不仅与高组织学分级相关,还与良好预后密切相关,即使晚期患者预后仍较为乐观。POLE突变型通常具有较高的肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB),免疫检查点分子PD-L1的表达水平较高,提示其对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂有潜在敏感性^[22]。PD-1和PD-L1抑制剂在化疗耐药及复发性或晚期子宫内膜癌患者中显示出良好的疗效^[23],拓展了POLE突变型子宫内膜癌治疗的选择范围,为靶向治疗和免疫治疗等提供新选择。

推荐意见: POLE突变是子宫内膜癌预后良好的独立因素之一,与高TMB和PD-L1高表达密切相关,对PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂具有潜在敏感性(证据等级:高,推荐强度:强)。

2.2.2 微卫星不稳定型及林奇综合征相关性子宫内膜癌

2.2.2.1 微卫星不稳定型

MSI是指DNA序列中简单重复序列的碱基长度和(或)重复次数的增加或减少,产生遗传不稳定性,从而增加肿瘤的易感性^[24],其发生主要由于DNA

MMR基因(*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*等基因)失活突变引起。依据美国国立癌症研究所以及《中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南 2019》推荐用于检测MSI的5个标准位点(*BAT25*、*BAT26*、*D2S123*、*D5S346*、*D17S250*)判断MSI的程度,若2个或更多微卫星位点不稳定时判读为MSI-H,若仅有1个位点不稳定,则为MSI-L,所有位点均稳定称为MSS^[25-26]。MMR状态会随着疾病进展而改变,9%非MSI-H患者在复发后肿瘤会演变为MSI-H^[27]。因此,对于初治非MSI-H患者,复发后应进行复发灶活检以确定MMR状态,为治疗提供依据。

近年来,免疫检查点抑制剂在MSI-H晚期子宫内膜癌中的应用显示出显著疗效。在KEYNOTE-158研究^[28]中,帕博利珠单抗单药治疗MSI-H晚期子宫内膜癌的中位PFS为13.1个月,客观缓解率(objective response rate,ORR)为48%,其中68%的患者持续缓解超过3年;NCI-MATCH研究^[29]中,纳武利尤单抗用于治疗MSI-H晚期子宫内膜癌患者的ORR为45.4%;PHAEDRA研究^[30]中,度伐利尤单抗治疗MMRd晚期子宫内膜癌患者的中位PFS为8.3个月。这些研究表明,MSI-H患者对免疫治疗表现出较高的敏感性,然而MSI-H的检测在实际应用中存在一定挑战,尤其是在基因检测与免疫组织化学(immunohistochemistry,IHC)结果的一致性方面。基因检测具有较高灵敏度,但成本较高,而IHC检测则相对简便但可能存在假阳性或假阴性风险。IHC检测的局限性在于其无法识别基因突变的具体类型,对于异质性较高的肿瘤可能出现假阴性或假阳性结果。因此,基因检测和IHC结合使用,能更全面地反映MMR状态,辅助治疗决策。

MSI-H子宫内膜癌患者的ER、孕激素受体(progesterone receptor,PR)表达阳性率分别为73.9%和60.9%,激素受体阳性率较低,表明MSI-H患者可能对激素治疗反应不佳,缓解后的复发率也较高,提示在保守治疗时应谨慎选择激素治疗方案^[31]。

2.2.2.2 林奇综合征相关性子宫内膜癌

林奇综合征是一种常染色体显性遗传的肿瘤易感综合征,由MMR基因的胚系致病性突变引起,导致DNA MMR功能缺陷,进而引发MSI和基因组突变累积。子宫内膜癌是林奇综合征患者最常见的肠外肿瘤,终身患病风险高达40%~60%,林奇综合征相关性子宫内膜癌作为林奇综合征的前哨癌,约占全部子宫内膜癌的2%~5%^[32]。携带MSH2或MSH6胚系突变者患子宫内膜癌的终生累积风险较高^[33],MLH1、PMS2突变携带者发病风险相对较低^[34]。

(1)林奇综合征相关性子宫内膜癌的筛查与诊断

林奇综合征临床筛查方法主要基于个体及其家族的肿瘤病史,依托多项专业临床诊断标准,具体涵盖阿姆斯特丹(Amsterdam)临床标准^[35]、Bethesda修订版诊疗指南^[36]以及美国妇科肿瘤学会(Society of Gynecologic Oncology,SGO)标准^[37]。主要的筛查标准包括肿瘤患者的家族史、个体病史和临床病理特征制定。

(2)免疫组织化学及MLH1甲基化检测

在林奇综合征筛查中,IHC检测用于初步筛查林奇综合征患者的MMR缺陷状态。当IHC显示MLH1

丢失(伴或不伴PMS2丢失)时,应进一步检测MLH1启动子区域甲基化状态,以区散发性子宫内膜癌(MLH1甲基化阳性)和遗传性子宫内膜癌(MLH1甲基化阴性,可能为林奇综合征)。由于BRAF突变在散发性子宫内膜癌中极为罕见,故不建议将其作为林奇综合征疑似患者的常规筛查指标^[38]。

(3)微卫星不稳定检测

MSI检测可作为林奇综合征筛查的重要分子标志物,但由于MSI-H可见于胚系林奇综合征患者,也可因肿瘤体细胞突变导致,其在林奇综合征诊断中的特异性较低,需结合IHC和MLH1甲基化检测^[39]。MSI与IHC检测在林奇综合征相关性子宫内膜癌初筛中一致性高达88%~95%^[40-41],但IHC检测受观察者主观差异的影响较大,特别是在蛋白表达为弱阳性或存在异质性时,诊断准确性可能受到限制。由于MMR蛋白表达的异质性,高达10%的病例难以进行精确的评估^[42]。

子宫内膜癌患者筛查林奇综合征具体流程见图1。

推荐意见: MSI-H子宫内膜癌对免疫检查点抑制剂疗效显著,对激素治疗反应较差。林奇综合征相关性子宫内膜癌具有较高的MSI。林奇综合征相关

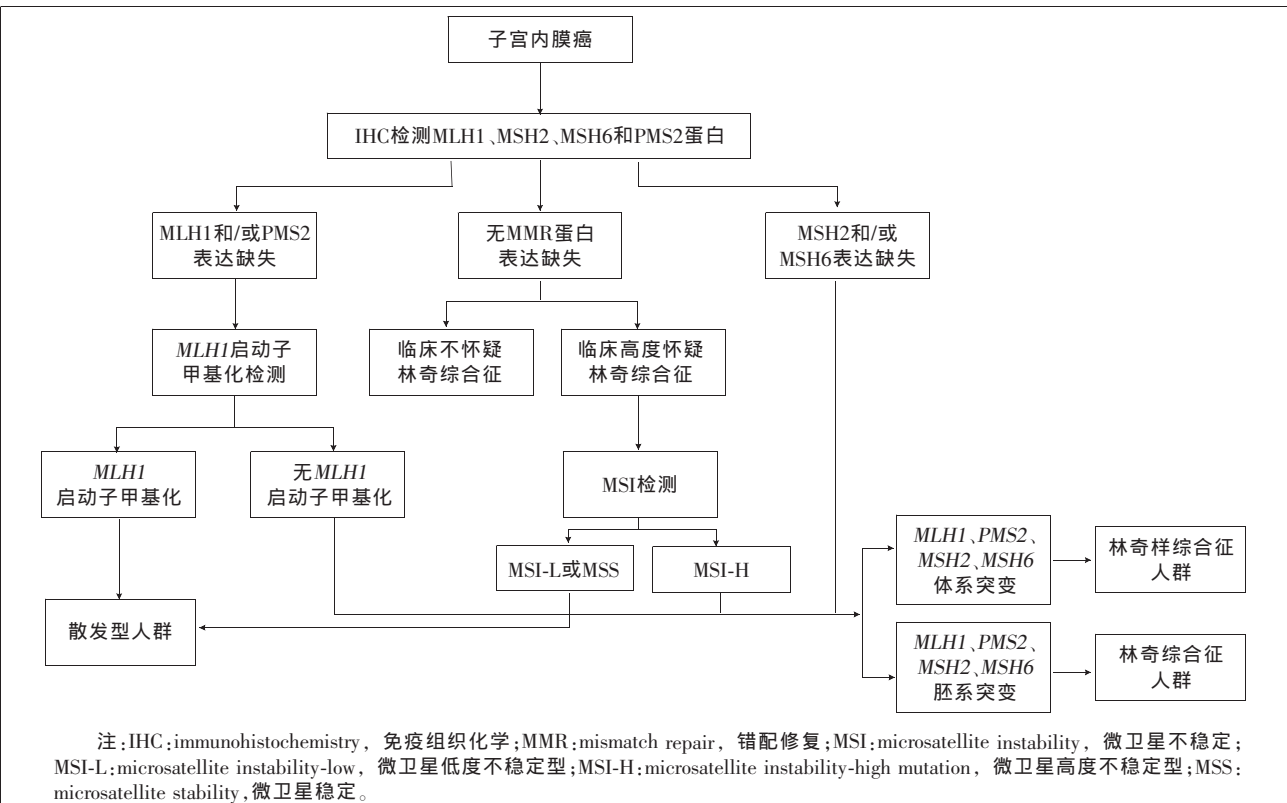


图1 林奇综合征相关性子宫内膜癌筛查流程

性子宫内膜癌筛查主要依赖于家族史和临床标准,并通过IHC和*MLH1*甲基化检测初筛,必要时补充MSI检测。若检测结果显示MSI-H,则进一步进行MMR基因的胚系突变检测(证据等级:高,推荐强度:强)。

2.2.3 无特异性分子谱型/低拷贝数型/*P53*野生型

NSMP亚型(即TCGA分子分型中的低拷贝数型)是子宫内膜癌4种分子亚型中最为常见的一类,但NSMP型缺乏独特的分子特征,其临床表现通常为低度侵袭性,但预后与MSI型子宫内膜癌相似。NSMP亚型最显著的分子改变是*CTNNB1*基因第3外显子的高频突变,明显不同于其他3种亚型。*CTNNB1*基因突变对早期低级别子宫内膜癌患者具有潜在的预后意义^[21,43],FIGO分期为A期的*CTNNB1*基因突变患者较野生型患者复发率明显更高(30% vs 0, $P=0.025$)^[44],提示*CTNNB1*突变可能是影响复发的重要因素。

NSMP型子宫内膜癌患者ER和PR阳性率分别为92.0%和83.9%,意味着该类患者对内分泌治疗的反应性较高。研究表明,在接受保留生育功能治疗的患者中,约80%为NSMP型,该类患者对药物的缓解率高达85%,是所有分子亚型中获益率最高的群体^[31,45]。因此,内分泌治疗可能是NSMP型子宫内膜癌患者的优先治疗策略。基于较低的复发和转移风险,NSMP型患者通常可以考虑采用更加保守的治疗方案。尽管该亚型总体预后良好,但具有*CTNNB1*突变的患者,仍需警惕复发的潜在风险^[46-48]。

推荐意见: NSMP型子宫内膜癌与低级别病变相关,缺乏独特分子特征,预后良好。*CTNNB1*基因突变是该亚型的特殊类型,尤其FIGO A期*CTNNB1*突变患者的复发风险增加。NSMP型患者对内分泌治疗反应良好,传统治疗方案效果佳(证据等级:中,推荐强度:强)。

2.2.4 高拷贝数型/*P53*突变型

*P53*突变通常表现为高拷贝数变异,约90%以上的浆液性癌、大部分混合性癌以及部分高级别子宫内膜样癌均可检测到此类突变。*P53*突变型预后最差,通常与较高的侵袭性和较高的复发率相关。通过*P53*免疫组化分析,可以鉴别出*P53*基因突变患者,其鉴别率高达92.3%^[49]。对于*P53*突变型子宫内膜癌,除了传统的病理分型外,还需结合人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, *HER2*)表达或扩增状态,以及同源重组修复缺陷

(homologous recombination deficiency, HRD) 进行综合评估,以确定靶向治疗的可能性^[50]。

*P53*突变型患者的ER和PR阳性率显著低于其他子宫内膜癌亚型,分别为67.4%和44.7%^[31],意味着该亚型对内分泌治疗的反应较差。由于其高度侵袭性和对传统治疗(如手术、放疗及化疗)反应不佳,*P53*突变型患者通常需要更加多元化的治疗方案。随着分子生物学研究的深入,针对*P53*突变型子宫内膜癌的靶向治疗成为研究的热点。例如,部分*P53*突变型肿瘤具有同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)的分子特征,可以使用聚ADP核糖聚合酶1/2[poly(ADP-ribose) polymerase 1/2, PARP]抑制剂获取更好的疗效^[51]。此外,对于*HER2*扩增的患者,靶向*HER2*治疗(如曲妥珠单抗)可以改善晚期或复发子宫内膜浆液性癌患者的PFS和OS,提高生存率^[52]。

推荐意见: 存在高拷贝数变异的*P53*突变型浆液性癌及部分高级别子宫内膜样癌ER、PR阳性率低,肿瘤侵袭性强、复发率高,内分泌治疗效果差。靶向*HER2*或HRD相关治疗、PARP抑制剂和免疫检查点抑制剂为潜在选择(证据等级:高,推荐强度:强)。

2.3 子宫内膜癌少见基因突变

2.3.1 PI3K/AKT信号通路

磷酸酶与张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)和磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, *PIK3CA*)是PI3K/AKT信号通路的关键基因,与细胞的增殖、生长和凋亡密切相关^[53]。*PTEN*编码的磷酸酶通过抑制PI3K/AKT信号通路调节细胞增殖并促进细胞凋亡,从而抑制肿瘤的发生^[54]。然而,*PTEN*突变或失活可导致PI3K/AKT信号通路的持续激活,削弱细胞凋亡能力,增强细胞增殖和存活能力,从而促进肿瘤发生。约30%~40%的子宫内膜透明细胞癌和50%的子宫内膜未分化/去分化癌存在*PIK3CA*突变,而*PTEN*突变在子宫内膜透明细胞癌中的发生率较高(30%~40%)^[55],但在子宫内膜浆液性癌中较少见(7%~11%)^[56]。这些分子特征的识别有助于为子宫内膜癌患者制定个体化的治疗方案,尤其是靶向治疗(PI3K抑制剂)控制病情并提高治疗效果。

2.3.2 ARID1A基因突变

ARID1A基因是抑癌基因,其编码的蛋白是SWI/SNF染色质重塑复合物的组成部分,负责调节基因表达和维持基因组稳定性^[57-58]。ARID1A基因突变或失活可导致SWI/SNF染色质重塑复合物功能缺陷,从而影响基因转录调控,促进肿瘤发生。

约26%的子宫内膜透明细胞癌病例表现为ARID1A蛋白表达缺失,尽管基因本身未必发生突变^[55]。此特征有助于区分子宫内膜透明细胞癌与其他类型的子宫内膜癌。ARID1A缺失的肿瘤细胞通常表现出更高的侵袭性,且预后较差。ARID1A基因缺失会降低细胞对孕激素的敏感性,负向调节PR-B的表达并导致AKT过度磷酸化,从而促进子宫内膜癌细胞对孕激素产生原发耐药性^[59]。ARID1A基因沉默通过调控AKT的表达降低癌细胞的顺铂化疗敏感性^[60]。此外,ARID1A缺失可降低肿瘤对PARP抑制剂的敏感性,可能通过影响DNA损伤修复机制而产生耐药性^[61],并显著增加鳞状细胞癌的化疗耐药性^[62-63]。这些分子特征表明,检测ARID1A基因突变或蛋白表达缺失对于子宫内膜癌的靶向治疗耐药具有重要临床意义。

2.3.3 KRAS基因突变

Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)基因是一种原癌基因,编码RAS蛋白家族中的小GTP酶,位于染色体12p12.1上,由6个外显子组成,主要负责传递细胞表面受体与细胞核之间的信号,从而调节细胞的增殖、分化和凋亡。作为人类常见的突变癌基因之一, KRAS突变在多种肿瘤的发生及进展中起关键作用。在子宫内膜癌中, KRAS突变频率虽然低于PTEN突变,但其在子宫内膜样癌中具有重要意义。

KRAS基因在子宫内膜样癌中的突变率为12.5%(2/16),而在浆液性癌中未发现突变,提示KRAS突变在子宫内膜样癌和浆液性癌的鉴别诊断中可能具有潜在意义^[64]。此外,通过比较术前活检未诊断为肿瘤的子宫内膜组织和随后确诊的癌组织,结果显示,同一患者的癌组织和非癌组织中KRAS突变率分别为约50%和79%^[65]。这表明KRAS基因突变可能在子宫内膜癌的早期阶段就已经发生,对肿瘤的早期病理变化具有指示意义。作为驱动突变, KRAS突变主要通过激活MAPK/ERK信号通

路(RAS-RAF-MEK-ERK)促进细胞增殖,并可能通过PI3K/AKT信号通路增强癌细胞存活和耐药性。尽管直接靶向KRAS的治疗仍面临挑战,但针对其下游通路的抑制剂,如MAPK或PI3K通路抑制剂,已成为KRAS突变患者潜在的治疗选择。因此,靶向KRAS及其下游信号通路的治疗策略有望为KRAS突变型子宫内膜癌患者提供新的治疗手段。

2.3.4 PPP2R1A和CTNNB1基因

PPP2R1A和CTNNB1基因在子宫内膜未分化/去分化癌中具有重要的分子标志作用。约20%的子宫内膜未分化/去分化癌病例存在PPP2R1A突变,而CTNNB1突变的发生率为30%,表明这一亚型在分子遗传上的显著异质性^[66-67]。PPP2R1A基因突变导致A亚基蛋白构象转变,并降低PP2A磷酸酶的活性,从而促进子宫内膜癌的进展^[68]。此外,一种PP2A小分子激活剂(SMAP)已被证明可恢复野生型PPP2R1A表型,并有效抑制肿瘤生长^[69]。CTNNB1基因突变与Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活密切相关,进一步促进细胞增殖和转移^[70]。CTNNB1外显子3突变已被证实与子宫内膜癌的高复发风险相关,该类突变患者的5年复发率高于CTNNB1野生型患者^[71]。有CTNNB1突变的NSMP与低级别、低分期子宫内膜癌复发相关^[17,71]。

恢复PP2A磷酸酶活性可作为子宫内膜浆液性癌患者潜在治疗策略,可进行更加深入的研究。同时,尽管目前缺乏对CTNNB1的直接靶向治疗方案,但其作为子宫内膜癌靶向治疗的新靶点具有一定潜力。

推荐意见:建议子宫内膜浆液性癌患者进行PI3K通路基因(如PIK3CA)和BRCA突变的检测。个别情况下推荐纳入FBXW7和其他特异基因的检测。

建议子宫内膜透明细胞癌患者进行HNF-1 β 和Napsin A表达检测,以辅助鉴别诊断。分子检测包括PTEN、PIK3CA、ARID1A和Glypican 3,以优化早期识别和病理诊断。

建议子宫内膜未分化/去分化癌患者初筛时进行MMR缺失检测和MSI检测,以评估免疫治疗的敏感性。TP53、PIK3CA、FBXW7、CTNNB1和PPP2R1A基因的检测可用于细化分子分型和指导治疗决策(证据等级:中,推荐强度:强)。

利益冲突:本共识制订与任何商业团体无利益冲突。

参考文献:

- [1] CROSBIE E J, KITSON S J, MCALPINE J N, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2022, 399(10333): 1412–1428.
- [2] VAN DEN HEERIK A S V M, HOREWEG N, DE BOER S M, et al. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(4): 594–604.
- [3] YANG Y, WU S F, BAO W. Molecular subtypes of endometrial cancer: implications for adjuvant treatment strategies[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2024, 164(2): 436–459.
- [4] Cancer Genome Atlas Research Network, KANDOTH C, SCHULTZ N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 67–73.
- [5] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [6] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697–703.
CHEN Y L, YANG K H, WANG X Q, et al. Guiding principles for formulating/revising clinical diagnosis and treatment guidelines in China (2022 edition)[J]. *National Medical Journal of China*, 2022, 102(10): 697–703.
- [7] GUYATT G, OXMAN A, AKL E, 等. GRADE指南: 导论——GRADE证据概要表和结果总结表[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(4): 437–445.
GUYATT G, OXMAN A, AKL E, et al. GRADE guidelines: . Introduction to GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2011, 11(4): 437–445.
- [8] BOKHMAN J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 1983, 15(1): 10–17.
- [9] MORICE P, LEARY A, CREUTZBERG C, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094–1108.
- [10] HAMILTON C A, CHEUNG M K, OSANN K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(5): 642–646.
- [11] STELLOO E, BOSSE T, NOUT R A, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(6): 836–844.
- [12] 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.
- [13] 刘从容, 刘岩. 子宫内膜癌传统组织病理与分子分型整合诊断的临床意义[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(11): 1073–1080.
LIU C R, LIU Y. Clinical significance of integrated diagnosis based on traditional histopathology and molecular classification of endometrial carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2023, 39 (11): 1073–1080.
- [14] DAVIES K D, SMITH L P, GUIMARAES-YOUNG A, et al. Prospective clinical prognostication of endometrial carcinomas based on next-generation sequencing and immunohistochemistry-real-world implementation and results at a tertiary care center[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2024, 43(4): 335–348.
- [15] VAN GOOL I C, UBACHS J E H, STELLOO E, et al. Blinded histopathological characterisation of POLE exonuclease domain-mutant endometrial cancers: sheep in wolf's clothing[J]. *Histopathology*, 2018, 72(2): 248–258.
- [16] YANAZUME S, IWAKIRI K, KOBAYASHI Y, et al. Cytopathological features associated with POLE mutation in endometrial cancer[J]. *Cytopathology*, 2023, 34(3): 211–218.
- [17] 王胜楠, 袁光文. 子宫内膜癌的分子分型及其在临床中的应用研究进展[J]. *癌症进展*, 2024, 22(7): 697–700, 705.
WANG S N, YUAN G W. Molecular typing of endometrial carcinoma and its clinical application [J]. *Oncology Progress*, 2024, 22(7): 697–700, 705.
- [18] 闫广伟, 张佩, 谢祎飞, 等. 子宫内膜癌TCGA分子分型与患者FIGO分级和分期关系的meta分析[J]. *现代医药卫生*, 2024, 40(1): 100–106.
YAN G W, ZHANG P, XIE Y F, et al. Relationship between TCGA molecular classification with FIGO grade and stage of endometrial cancer: a meta analysis[J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2024, 40(1): 100–106.
- [19] CASANOVA J, DUARTE G S, DA COSTA A G, et al. Prognosis of polymerase epsilon (POLE) mutation in high-grade endometrioid endometrial cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 182: 99–107.
- [20] CHURCH D N, STELLOO E, NOUT R A, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 107(1): 402.
- [21] 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.
- [22] GARGIULO P, DELLA PEPA C, BERARDI S, et al. Tu-

- mor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermutated endometrial cancers: new candidates for checkpoint blockade immunotherapy? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 48: 61–68.
- [23] MAGRIN L, FANALE D, BRANDO C, et al. POLE POLD1 and NTHL1 the last but not the least hereditary cancer-predisposing genes[J]. *Oncogene*, 2021, 40(40): 5893–5901.
- [24] RODRIGUEZ-BIGAS M A, BOLAND C R, HAMILTON S R, et al. A national cancer institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(23): 1758–1762.
- [25] FIDALGO P O, CRAVO M L, NOBRE-LEITAO C. Re: a national cancer institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90(12): 939–940.
- [26] 刘岩, 王玉湘, 孙小婕, 等. 子宫内膜癌分子分型中错配修复和微卫星不稳定性状态的综合评估[J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(10): 755–765.
- LIU Y, WANG Y X, SUN X J, et al. Comprehensive assessment of mismatch repair and microsatellite instability status in molecular classification of endometrial carcinoma [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2023, 58(10): 755–765.
- [27] 李晶, 林仲秋. 子宫内膜癌癌基因组图谱分子分型对临床诊断、预后判断及术后处理的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(11): 1080–1086.
- LI J, LIN Z Q. Influence of cancer genome atlas molecular classification of endometrial cancer on clinical diagnosis, prognosis prediction and postoperative management [J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2023, 39(11): 1080–1086.
- [28] 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 KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1–10.
- [29] 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.
- [30] ANTILL Y, KOK P S, ROBLEDO K, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002255.
- [31] KARNEZIS A N, LEUNG S, MAGRILL J, et al. Evaluation of endometrial carcinoma prognostic immunohistochemistry markers in the context of molecular classification[J]. *J Pathol Clin Res*, 2017, 3(4): 279–293.
- [32] ZHAO S, CHEN L, ZANG Y, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(1): 7–17.
- [33] DE FREITAS D, AGUIAR F N, ANTON C, et al. Clinicopathological characteristics of endometrial carcinomas according to DNA mismatch repair protein status[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17495.
- [34] GENTRY-MAHARAJ A, KARPINSKYJ C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 65: 79–97.
- [35] VASEN H F, WATSON P, MECKLIN J P, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC[J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(6): 1453–1456.
- [36] UMAR A, BOLAND C R, TERDIMAN J P, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(4): 261–268.
- [37] LANCASTER J M, POWELL C B, KAUFF N D, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(2): 159–162.
- [38] NASIOUDIS D, FERNANDEZ M L, WONG N, et al. The spectrum of MAPK-ERK pathway genomic alterations in gynecologic malignancies: opportunities for novel therapeutic approaches[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 177: 86–94.
- [39] 郗智萍, 周洁, 庄晓丹, 等. MMR蛋白表达结合林奇综合征肿瘤家族史在林奇综合征相关子宫内膜癌筛查中的临床应用[J]. *中国现代医药杂志*, 2022, 24(9): 1–5.
- QIE Z P, ZHOU J, ZHUANG X D, et al. Clinical application of MMR protein expression combined with Lynch syndrome tumor family history in Lynch syndrome associated endometrial cancer screening[J]. *Modern Medicine Journal of China*, 2022, 24(9): 1–5.
- [40] BARTLEY A N, LUTHRA R, SARAIYA D S, et al. Identification of cancer patients with Lynch syndrome: clinically significant discordances and problems in tissue-based mismatch repair testing[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(2): 320–327.

- [41] RESNICK K E,HAMPEL H,FISHEL R,et al. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol,2009, 114(1):128-134.
- [42] MODICA I,SOSLOW R A,BLACK D,et al. Utility of immunohistochemistry in predicting microsatellite instability in endometrial carcinoma[J]. Am J Surg Pathol,2007,31 (5):744-751.
- [43] 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.
- [44] COSTIGAN D C,DONG F,NUCCI M R,et al. Clinico-pathologic and immunohistochemical correlates of CTNNB1 mutated endometrial endometrioid carcinoma[J]. Int J Gynecol Pathol,2020,39(2):119-127.
- [45] 宗丽菊,向阳,黄卫红. 分子分型在子宫内膜癌保留生育功能治疗中的研究进展[J]. 现代妇产科进展,2022,31 (7):554-556.
ZONG L J,XIANG Y,HUANG W H. Research progress of molecular typing in fertility-preserving therapy of endometrial cancer[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2022,31(7):554-556.
- [46] 中国研究型医院学会妇产科学专业委员会. 子宫内膜癌分子分型临床应用中国专家共识(2024年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2024,40(6):638-644.
Expert Committee of Obstetrics and Gynecology of the Chinese Research Hospital Association.Chinese expert consensus on clinical application of molecularclassification of endometrial cancer (2024 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics,2024,40 (6): 638-644.
- [47] 刘红,罗敏,彭春蓉,等. 子宫内膜癌ProMisE分子分型与临床病理特征及预后的相关性分析 [J]. 现代妇产科进展,2024,33(4):255-263.
LIU H,LUO M,PENG C R,et al. Correlation analysis of ProMisE molecular classification with clinical pathological features and prognosis in endometrial cancer[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology,2024,33(4):255-263.
- [48] 李立伟,王建六. 子宫内膜癌诊疗已经进入分子时代[J]. 中国妇产科临床杂志,2024,25(2):97-98.
LI L W,WANG J L. The diagnosis and treatment of endometrial cancer has entered the molecular era[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology,2024,25 (2):97-98.
- [49] SINGH N,PISKORZ A M,BOSSE T,et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutation-al analysis in endometrial carcinoma biopsies[J]. J Pathol, 2020,250(3):336-345.
- [50] JAMIESON A,THOMPSON E F,HUVILA J,et al. p53abn endometrial cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification [J]. Int J Gynecol Cancer,2021,31(6):907-913.
- [51] DONG L,WANG T,LI N,et al. Prevalence and prognostic relevance of homologous recombination repair gene mutations in uterine serous carcinoma[J]. Cells,2022,11(22): 3563.
- [52] FADER A N,ROQUE D M,SIEGEL E,et al. Randomized phase trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage -) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/neu (NCT01367002): updated overall survival analysis[J]. Clin Cancer Res,2020,26(15):3928-3935.
- [53] 焦艳,陆春燕,才秋敏,等. 免疫组织化学法检测抑癌基因PTEN、p27对子宫内膜癌及癌前病变的诊断价值[J]. 诊断病理学杂志,2020,27(5):331-335.
JIAO Y,LU C Y,CAI Q M,et al. Diagnostic value of tumor suppressor gene PTEN and P27 detection in endometrial carcinoma and precancerous lesions by immunohistochemistry[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology,2020, 27(5):331-335.
- [54] 刘晓,岳玲,马杏,等. PTEN基因在子宫内膜癌中的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2022,14(10):26-29,53.
LIU X,YUE L,MA X,et al. Research progress of PTEN gene in endometrial cancer[J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology,2022,14(10):26-29,53.
- [55] MILLER E M,TYMON-ROSARIO J,SUNKARA J,et al. Comparative use of napsin A and glypican 3 to distinguish endometrial clear cell from serous and endometrioid carcinomas[J]. Int J Gynecol Cancer,2018,28(7):1318-1324.
- [56] PENNINGTON K P,WALSH T,LEE M,et al. BRCA1, TP53,and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma[J]. Cancer,2013,119(2):332-338.
- [57] 郭金花,赵君. 子宫内膜癌组织中SWI和SNF蛋白表达及临床意义[J]. 检验医学与临床,2024,21(14):2107-2111.
GUO J H,ZHAO J. Expression and clinical significance of SWI and SNF proteins in endometrial cancer tissue [J]. Laboratory Medicine and Clinic,2024,21(14):2107-2111.
- [58] 王东雁,李晶,林仲秋.《子宫内膜癌分子检测:SGO临床实践声明》介绍[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2023,39 (2):240-245.
WANG D Y,LI J,LIN Z Q. Introduction of molecular de-

tection of endometrial cancer: SGO clinical practice statement[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2023, 39(2):240–245.

- [59] WANG H, TANG Z, LI T, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene knockout of ARID1A promotes primary progesterone resistance by downregulating progesterone receptor B in endometrial cancer cells[J]. Oncol Res, 2019, 27(9):1051–1060.
- [60] LYU C, ZHANG Y, ZHOU X, et al. ARID1A gene silencing reduces the sensitivity of ovarian clear cell carcinoma to cisplatin[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(6):4067–4071.
- [61] HU H M, ZHAO X, KAUSHIK S, et al. A quantitative chemotherapy genetic interaction map reveals factors associated with PARP inhibitor resistance[J]. Cell Rep, 2018, 23(3):918–929.
- [62] LUO Q, WU X, CHANG W, et al. ARID1A prevents squamous cell carcinoma initiation and chemoresistance by antagonizing pRb/E2F1/c-Myc-mediated cancer stemness[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(6):1981–1997.
- [63] 朱桂珍, 叶巧, 罗渊, 等. SWI/SNF染色质重塑复合物在肿瘤耐药中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2025, 52(1):20–31.
- ZHU G Z, YE Q, LUO Y, et al. Role of SWI/SNF chromatin remodeling complex in tumor drug resistance[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2025, 52(1):20–31.
- [64] CUEVAS D, VALLS J, GATIUS S, et al. Targeted sequencing with a customized panel to assess histological typing in endometrial carcinoma[J]. Virchows Arch, 2019, 474(5):585–598.
- [65] LUPINI L, SCUTIERO G, IANNONE P, et al. Molecular biomarkers predicting early development of endometrial carcinoma: a pilot study[J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2019, 28(6):e13137.
- [66] KUHN E, AYHAN A, BAHADIRLI-TALBOTT A, et al. Molecular characterization of undifferentiated carcinoma associated with endometrioid carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(5):660–665.
- [67] MUNJAL K, ADAMSON C S, RAJENDRAN V, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancers from Madhya Pradesh: implications for vaccination programs in central India[J]. Int J Gynecol Pathol, 2014, 33(5):531–536.
- [68] TAYLOR S E, O'CONNOR C M, WANG Z, et al. The highly recurrent PP2A α -subunit mutation P179R alters protein structure and impairs PP2A enzyme function to promote endometrial tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2019,

79(16):4242–4257.

- [69] HAINES K, HUANG G S. Precision therapy for aggressive endometrial cancer by reactivation of protein phosphatase 2A[J]. Cancer Res, 2019, 79(16):4009–4010.
- [70] LEDINEK Z, SOBOCAN M, KNEZ J. The role of CTNNB1 in endometrial cancer[J]. Dis Markers, 2022, 2022:1442441.
- [71] 郝敏, 王志启, 蒋沫怡, 等. 分子分型与子宫内膜癌/子宫内膜非典型增生的保留生育功能治疗[J]. 现代妇产科进展, 2024, 33(12):938–940.
- HAO M, WANG Z Q, JIANG M Y, et al. Molecular typing and fertility-preserving therapy for endometrial carcinoma/endometrial atypical hyperplasia[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2024, 33(12):938–940.

执笔专家：王煜宁（中国医科大学附属第一医院）；李芳梅（中国医科大学附属第一医院）；邓雷（中国医科大学附属第一医院）；宋玉丽（中国医科大学附属第一医院）；于爱军（浙江省肿瘤医院）；张颐（中国医科大学附属第一医院）；张师前（山东大学齐鲁医院）

专家组成员（按姓氏拼音排序）：蔡红兵（武汉大学中南医院）；陈丽宏（陕西省人民医院）；陈亮（山东省肿瘤医院）；陈佩芳（福建医科大学附属协和医院）；陈琼华（厦门大学附属第一医院）；陈小军（复旦大学附属肿瘤医院）；程晓东（浙江大学医学院附属妇产科医院）；邓雷（中国医科大学附属第一医院）；董涛涛（山东大学齐鲁医院）；董延磊（山东大学第二医院）；窦磊（中国医科大学附属第一医院）；范江涛（广西医科大学第一附属医院）；高山（中国医科大学附属盛京医院）；高嵩（中国医科大学附属盛京医院）；高岩（辽宁省肿瘤医院）；郭瑞霞（郑州大学第一附属医院）；谷莉娜（哈尔滨医科大学附属肿瘤医院）；韩璐（大连市妇女儿童医疗中心）；黄奕（湖北省肿瘤医院）；江静（河北医科大学第二医院）；孔为民（首都医科大学附属北京妇产医院）；蓝春燕（中山大学附属肿瘤医院）；李斌（中国医学科学院肿瘤医院）；李大鹏（山东省肿瘤医院）；李芳梅（中国医科大学附属第一医院）；李华洋（中国医科大学附属第一医院）；李晶（中山大学孙逸仙纪念医院）；李俊东（中山大学肿瘤防治中心）；李立安（中国人民解放军总医院）；李宁（中国医学科学院肿瘤医院）；李秀琴（中国医科大学附属盛京医院）；李茵（北京大学基础医

学院);梁静(中日友好医院);刘畅(兰州大学第一医院);刘军秀(中山大学附属第一医院);刘立峰(大连市中心医院);刘淑娟(空军军医大学第一附属医院/西京医院);刘子玲(吉林大学第一医院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);娄艳辉(青岛大学附属医院);卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);芦恩婷(中国医科大学附属第一医院);陆琦(复旦大学附属金山医院);孟元光(中国人民解放军总医院);曲秀娟(中国医科大学附属第一医院);沈文静(中国医科大学附属第一医院);宋艳(中国医学科学院肿瘤医院);宋玉丽(中国医科大学附属第一医院);孙立新(山西省肿瘤医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院);孙小单(吉林省肿瘤医院);孙阳(福建省肿瘤医院);谭文华(哈尔滨医科大学附属第二医院);佟晓光(中国医科大学附属第四医院);王冬(重庆大学附属肿瘤医院);王刚(四川省妇幼保健院);王华(武汉大学中南医院);王继东(山东省妇幼保健院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);王世军(首都医科大学附属北京宣武医院);王小元(山东第一医科大学第一附属医院);王新波(山东省妇幼保健院);王延洲(陆军军医大学第一附属医院);王颖梅(天津医科大学总医院);王永军(首都医科大学附属北京积水潭医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国

际和平妇幼保健院);王煜宁(中国医科大学附属第一医院);王悦(河南省人民医院);王志启(首都医科大学附属北京友谊医院);温灏(复旦大学附属肿瘤医院);温侗(中国医科大学附属第一医院);吴玉梅(首都医科大学附属北京妇产医院);夏百荣(安徽省肿瘤医院);许天敏(吉林大学第二医院);薛凤霞(天津医科大学总医院);严妍(中国医科大学附属第一医院);阳志军(广西医科大学附属肿瘤医院);杨慧娟(复旦大学附属肿瘤医院);杨英捷(贵州医科大学附属肿瘤医院);杨卓(辽宁省肿瘤医院);易萍(重庆医科大学附属第一医院);于爱军(浙江省肿瘤医院);于浩(山东省肿瘤医院);于云海(山东大学第二医院);袁勇(吉林省肿瘤医院);张功毅(中国医学科学院肿瘤医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张松灵(吉林大学第一医院);张淮(空军军医大学第一附属医院/西京医院);张新(辽宁省肿瘤医院);张岩(北京大学第一医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);赵虎(郑州大学第二附属医院);赵喜娃(河北医科大学第四医院);赵烨(山西医科大学第一医院);周金华(苏州大学附属第一医院);朱前勇(河南省人民医院);朱滔(浙江省肿瘤医院);朱育焱(中国医科大学附属第一医院);邹冬玲(重庆大学附属肿瘤医院);佐晶(中国医学科学院肿瘤医院)

《肿瘤学杂志》关于著作权的声明

《肿瘤学杂志》刊载的所有内容,包括但不限于版式设计、数字资源、文字报道、图片、声音、录像、图表、标志、广告、商标、商号、域名、软件、程序、栏目与名称、内容分类标准以及为注册用户提供的任何或所有信息,均受《中华人民共和国著作权法》《中华人民共和国商标法》《中华人民共和国专利法》及适用之国际公约中有关著作权、商标权、专利权及(或)其他财产所有权法律的保护,为《肿瘤学杂志》及(或)相关权利人专属所有或持有。《肿瘤学杂志》授权《肿瘤学杂志》编辑部管理和经营。

使用者将《肿瘤学杂志》提供的内容与服务用于非商业用途、非盈利、非广告目的而单纯作个人消费时,应遵守著作权法以及其他相关法律的规定,不得侵犯《肿瘤学杂志》和《肿瘤学杂志》编辑部及(或)相关权利人的权利。

使用者将《肿瘤学杂志》提供的内容与服务用于商业、盈利、广告性目的时,须征得《肿瘤学杂志》编辑部及(或)相关权利人的书面特别授权,注明作者及文章出处,并按有关国际公约和中华人民共和国法律的有关规定向相关权利人支付相关费用。

未经《肿瘤学杂志》编辑部的明确书面特别授权,任何人不得变更、发行、播送、转载、复制、重制、改动、散布、表演、展示,或者利用《肿瘤学杂志》的局部或全部的内容或服务或在非《肿瘤学杂志》编辑部所属的服务器上作镜像,否则以侵权论,依照《中华人民共和国著作权法》及相关法律追究经济赔偿和其他侵权法律责任。