

子宫内膜未分化/去分化癌诊治的中国专家共识(2022年版)[△]

中国医师协会微创医学专业委员会妇科肿瘤学组, 中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组, 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会

摘要: 子宫内膜未分化癌(UEC)是一种实体肿瘤,无特异性上皮分化的形态学证据;子宫内膜去分化癌(DEC)由低级别子宫内膜样腺癌与UEC成分组成,且每种成分至少占肿瘤体积的10%。UEC/DEC少有雌激素受体/孕激素受体的表达,侵袭性强,确诊时多为晚期,预后差。鉴于UEC/DEC存在组织病理学、基因生物学的较明显异质性以及治疗困难等特殊特性,且目前国内外缺乏独立的临床指南、共识及前瞻性临床试验,中国医师协会微创医学专业委员会妇科肿瘤学组、中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组、中国优生科学协会肿瘤生殖学分会通过全面检索国内外相关文献,按照推荐分级的评估、指定与评价标准评估证据质量和推荐强度,联合制定本共识,旨在总结既往有关报道及研究成果,以期为UEC/DEC的诊断和治疗提供借鉴。

关键词: 子宫内膜癌;子宫内膜未分化/去分化癌;诊断;治疗;专家共识

中图分类号: R737.33 **文献标志码:** A **doi:** 10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.01.01

Expert consensus on diagnosis and treatment of undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinoma (2022 Edition)[△]

Gynecologic Oncology Group, Minimally Noninvasive Medical Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Gynecologic Oncology Specialty Group of Obstetrics and Gynecology Hospital Branch of Chinese Hospital Association, Cancer Reproduction Branch of the Chinese Eugenics Science Association

Abstract: Undifferentiated endometrial carcinoma (UEC) is a solid tumor with no morphological evidence of specific epithelial differentiation. Dedifferentiated endometrial carcinoma (DEC) consists of low-grade endometrioid adenocarcinoma and UEC components, each of which accounts for at least 10% of the tumor volume. UEC/DEC has little estrogen receptor (ER)/progesterone receptor (PR) expression, and is highly invasive. It is usually diagnosed at a late stage and has poor prognosis. In view of the histopathology, heterogeneity in gene biology and difficulties in treatment of UEC/DEC, and the lack of independent clinical guidelines, consensus and prospective clinical trials at home and abroad, the Gynecologic Oncology Group, Minimally Noninvasive Medical Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Gynecologic Oncology Specialty Group of Obstetrics and Gynecology Hospital Branch of Chinese Hospital Association, Cancer Reproduction Branch of the Chinese Eugenics Science Association comprehensively searched the relevant literature at home and abroad, this consensus was jointly developed based on the assessment of recommendation grading, designation and evaluation criteria of the evidence quality and recommendation strength with the intention to summarize previous reports and research findings, and provide reference for the diagnosis and treatment of UEC/DEC.

Key words: endometrial cancer; undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinoma; diagnosis; treatment; expert consensus

Oncol Prog, 2023, 21(1)

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是最常见的妇科恶性肿瘤之一,据2020年国家癌症中心数据统计,其发病率为10.54/10万,居中国女性生殖系统恶性肿瘤第二位^[1]。2013年癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)提出新的EC分子分型策略,对临床实践产生深远影响,但未涉及子宫内膜未分化/去分化癌(undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinoma, UEC/DEC)^[2]。MD Anderson癌症中心的一项回顾性研究发现,高/中分化(G₁/G₂级)低级别子宫内膜样癌(low-grade endometrial carcinoma, LGEC)占EC的70%,

低分化(G₃级)高级别子宫内膜样癌(high-grade endometrial carcinoma, HGEC)占1%,非子宫内膜样癌占29%,其中子宫内膜浆液性癌、子宫内膜透明细胞癌和UEC分别占13%、7%、9%^[3],UEC的发病率高于子宫内膜透明细胞癌,必须引起高度重视,这也是本共识制定的出发点。

2020年世界卫生组织(WHO)第5版女性生殖系统肿瘤分类,将UEC纳入子宫内膜上皮肿瘤和前驱病变的分类命名中[目录及疾病编码(未分化癌, NOS: 8020/3)]^[4]。UEC是一种实体肿瘤,没有特异性上皮分化的形态学证据,侵袭性强,确诊时

[△]基金项目:区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室开放课题(GKE-KF202002)

通信作者(corresponding author),王建东,邮箱:wangjiandongxy@hotmail.com;张师前,邮箱:r370112@126.com

多为晚期,多对化疗不敏感。DEC由LGEC与UEC成分组成,两种完全不同的肿瘤形态合并存在,且每种成分至少占肿瘤体积的10%^[5]。在临床实践中,DEC尚未得到广泛、充分的认识,其未分化成分易被误认为是HGEC的实性区域,但DEC的预后较HGEC更差^[6]。此外,UEC/DEC具有与EC不同的遗传特征,大多数EC是雌激素依赖型肿瘤,雌激素受体(estrogen receptor, ER)/孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达阳性,对内分泌治疗有反应,而UEC/DEC少有ER/PR的表达,肿瘤发生机制具有明显的特征,如存在高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)/错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白^[7-8]和交换型转换缺陷/蔗糖不发酵(switching conversion defect/sucrose non-fermentation, SWI/SNF)染色质重塑复合物(chromosome remodeling complex, CRC)核心组分的基因组失活等^[9-10]。

鉴于UEC/DEC存在组织病理学、基因生物学的较明显异质性以及治疗困难等特殊性和目前国内外缺乏独立的临床指南、共识及前瞻性临床试验,中国医师协会微创医学专业委员会妇科肿瘤学组、中国医院协会妇产医院分会妇科肿瘤专业学组、中国优生科学协会肿瘤生殖学分会通过全面检索国内外相关文献,按照推荐分级的评估、指定与评价(grading of recommendation assessment, development and evaluation, GRADE)标准评估证据质量和推荐强度(表1),制定本共识,旨在总结既往有关报道及研究成果,以期对UEC/DEC的诊断和治疗提供有益的借鉴。

1 组织病理学及免疫组化特征

1.1 组织病理学特征

UEC组织病理学特征是由小至中等的单一形态未分化细胞构成,呈弥漫性片状排列,无特殊结构及腺样分化,也可由大小不等的多形性细胞构成,细胞异型性明显,细胞核增大,染色质增粗,有丝分裂活跃,可伴有明显突出的嗜碱性核仁^[11-12]。大约40%的UEC中能识别出LGEC,分化的子宫内膜样癌成分位于内膜浅层紧邻子宫腔,UEC成分位于子宫内膜深层和子宫肌壁深部,两种成分有

明显的界限^[13]。

DEC的诊断主要依赖术后完整的组织病理学检查结果,鉴于组织形态缺乏特异性,容易误诊为HGEC、神经内分泌癌、癌肉瘤、子宫内膜间质肉瘤、未分化肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤和浆细胞瘤等。

1.2 免疫组化特征

UEC免疫组化通常为细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)等上皮标志物表达,其中CK18是较常见的阳性表达角蛋白,波形蛋白(vimentin)呈弥漫性阳性表达;神经内分泌标志物多为局灶性阳性;细胞黏附分子(如E-cadherin、claudin-4)和米勒管起源的肿瘤特异性标志物[如配对框8(paired box 8, PAX8)、ER、PR]多表达缺失,60%~92%的UEC组织中PAX8表达缺失,几乎全部UEC组织中ER和PR为阴性表达^[14]。推荐联合PAX8、E-cadherin、CK和EMA免疫组化染色鉴别UEC和HGEC。

推荐意见:UEC组织学上由未分化或多形性细胞构成,无特殊结构及腺样分化,约40%的UEC合并LGEC;DEC组织形态缺乏特异性,容易误诊为HGEC等其他病理类型;免疫组化常为上皮标志物阳性表达,联合检测PAX8、E-cadherin、CK和EMA有助于UEC和HGEC的鉴别诊断。(证据分级:中;推荐强度:强)

2 分子生物学特征

2.1 UEC/DEC的TCGA分子分型特征

TCGA将EC分子分型分为4个亚型,即DNA多聚酶E(polymerase E, POLE)超突变型、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)型、低拷贝型/*p53*野生型和高拷贝型/*p53*突变型,而TCGA分子分型涉及的病理类型中并不包括UEC/DEC,关于TCGA分子分型是否同样适用于UEC/DEC,目前仍在探索中。一项关于UEC/DEC的TCGA分型的系统评价结果显示,*POLE*超突变型、MSI型、低拷贝型和高拷贝型分别占12.4%、44.0%、25.0%和18.6%^[15],MSI型是UEC/DEC最常见的TCGA亚型,错配修复缺陷(different mismatch repair, dMMR)发生率和*POLE*突变率也均高于子宫内膜样癌^[16-18]。鉴于大多数UEC/DEC属于MSI和

表1 GRADE证据质量标准及推荐强度

证据分级/推荐强度	证据等级	描述	研究类型
证据分级	高(A)	非常确信,真实值接近效应估计值	随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)或质量升高二级的观察性研究
	中(B)	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近效应估计值,但仍存在二者大不相同的可能性	质量降低一级的RCT或质量升高一级的观察性研究
	低(C)	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与效应估计值大不相同	质量降低二级的RCT或观察性研究
	极低(D)	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与效应估计值大不相同	质量降低三级的RCT或质量降低一级的观察性研究或系列病例观察、个案报道
推荐强度	强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利	
	弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当	

POLE 突变型, 预示可能获益于免疫治疗^[19]。

2.2 SWI/SNF 复合物

CRC 能使染色体构象发生改变, 在基因转录、重组、DNA 复制和修复中发挥重要作用, SWI/SNF 复合物是研究较多的 CRC 之一, 该复合物失活常表现为 Brahma-相关基因 1 (Brahma-related gene 1, BRG1) 亚基、整合酶相互作用子 1 (integrase interactor 1, INI1) 亚基或 AT 丰富结合域 1A/AT 丰富结合域 1B (AT-rich interaction domain 1A/AT-rich interaction domain 1B, ARID1A/ARID1B) 共失活。SWI/SNF 复合物亚基失活与恶性横纹肌瘤、非典型横纹肌样畸胎瘤、上皮样肉瘤以及卵巢高钙血症型小细胞癌发生有关。据相关研究统计, 约 2/3 的 DEC 和 1/2 的 UEC 存在 SWI/SNF 复合物失活性突变^[11, 20-23]。BRG1 蛋白 [由 SWI/SNF 相关, 基质相关, 染色质肌动蛋白依赖调节因子亚家族 a 成员 4 (SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4, SMARCA4) 编码] 和 INI1 蛋白 [由 SWI/SNF 相关, 基质相关, 染色质肌动蛋白依赖调节因子亚家族 b 成员 1 (SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1, SMARCB1) 编码] 是 SWI-SNF 复合物的主要亚基, *SMARCA4* 或 *SMARCB1* 的失活突变导致 BRG1 或 INI1 表达缺失。有研究显示, 50%~68% 的 DEC 存在 SMARCA4 和 SMARCB1 缺陷^[24], 且 SWI/SNF 缺陷病例的预后劣于 SWI/SNF 完整病例 ($P=0.010$), 这与患者年龄和分期无显著相关性^[25]。ARID1A 和 ARID1B 是 BRG1/BRM 相关因子复合物, ARID1A 是 SWI/SNF 亚家族复合物构成的非催化亚基之一, 具有与 DNA 或蛋白质结合的能力。ARID1A 和 ARID1B 共失活是 BRG1 或 INI1 的替代机制, 导致 UEC 的发生^[26]。*ARID1A* 基因位于 1 号染色体 1p35.3, 是肿瘤突变频率最高的 *SWI/SNF* 基因, 近 40% 的 EC 存在 *ARID1A* 突变^[27-28], 通过干扰 DNA 损伤反应和细胞周期通路触发肿瘤发生^[29]。还有一些研究表明, ARID1A 缺失与磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位 α (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA) 的激活和磷酸酶张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 表达缺陷有关, 后两者激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT)/雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin kinase, MTOR) 细胞周期通路^[30-33]。75% 的 *ARID1A/ARID1B* 共缺陷的 DEC 是合并有 dMMR 的 EC。

2.3 MMR 蛋白缺失

已知的 MMR 蛋白主要包括 mutL 同源物 1

(mutL homolog 1, MLH1)、mutS 同源物 2 (mutS homolog 2, MSH2)、mutS 同源物 6 (mutS homolog 6, MSH6) 和减数分裂后分离蛋白 2 (post-meiotic segregation 2, PMS2)。MMR 蛋白缺失与所有类型 EC 的不良临床结局显著相关, HGEC、淋巴血管间隙浸润 (lymphovascular space invasion, LVSI) 也与遗传性 MMR 蛋白缺失或突变有关^[34]。有荟萃分析发现, 44% 的 UEC/DEC 病例会有 MMR 蛋白 (MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2) 缺失^[35], 其他不同的研究结果显示, dMMR 发生率为 46.2%~73.3%^[36-37]。

2.4 程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PDCD1LG1, 也称 PD-L1)

程序性死亡受体 1 (programmed cell death 1, PDCD1, 也称 PD-1) 及其配体 PD-L1 被称为免疫检查点抑制剂的重要生物标志物, 目前已开展大量 PD-1 抑制剂在多种肿瘤中的应用研究并获批用于临床治疗。一项包含 833 例样本的大型队列研究显示, 高危 EC (包括 7 例 UEC/DEC) 的 PD-L1 阳性率为 45% [综合阳性分数 (combined positive score, CPS) > 1]^[38]。Sloan 等^[39] 发现, 具有 dMMR 患者的 PD-L1 阳性率为 100%, 而错配修复完整 (proficient mismatch repair, pMMR) 患者的 PD-L1 阳性率为 66%; UEC/DEC 患者 dMMR 与 PD-L1 表达相关 ($P=0.026$)。一项来自 Jordan 癌症中心对 17 例 UEC/DEC 患者的分析表明, pMMR 与 PD-L1 无相关性, PD-L1 阳性表达率为 66.7% (10/15), 表明 UEC/DEC 患者可能从免疫检查点抑制剂中获益^[40]。有文献报道 1 例 DEC 患者, 经派姆单抗挽救治疗, 无进展生存期达 15 个月^[41]。

2.5 分子遗传异质性

Rosa-Rosa 等^[42] 在 18 例 UEC/DEC 样本中进行外显子组测序, 结果显示, MSI 超突变占 44% (8/18), *POLE* 突变占 11% (2/18), *PTEN* 突变占 28% (5/18), 肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP53) 突变占 11% (2/18), 有 1 例未分类病例。该数据中 2 例 *POLE* 突变型中 1 例合并 *TP53* 突变。另一份测序分析发现, UEC/DEC 存在体细胞突变, 包括 *PIK3CA* (50%)、连环蛋白 1 (catenin beta 1, CTNNB1) (30%)、*TP53* (30%)、F 框及 WD 重复结构域蛋白 7 (F-box and WD repeat domain containing 7, FBXW7) (20%) 和蛋白磷酸酶 2 支架亚单位 α (protein phosphatase 2 scaffold subunit alpha, PPP2R1A) (20%)^[43]。说明 UEC/DEC 存在较明显的分子遗传异质性。

推荐意见: UEC/DEC 存在较明显的分子遗传异质性, 大多数 UEC/DEC 属于 MSI 和 *POLE* 超突变型, SWI/SNF 复合物基因突变与 UEC/DEC 的发生有关, 半数以上 UEC/DEC 患者存在 dMMR,

dMMR与PD-L1表达相关。(证据分级:中;推荐强度:强)

3 诊断与分期

3.1 症状与体征

UEC/DEC发病年龄多为50~59岁,UEC发病年龄相对年轻,占40岁以下EC患者的7%^[44]。UEC/DEC临床表现无明显特异性,最常见的临床表现是异常子宫出血或异常分泌物以及下腹痛,绝经患者表现为绝经后出血,部分患者的危险因素与EC相似,包括高血压、糖尿病和肥胖等^[45]。早期UEC/DEC患者行妇科检查通常无异常,晚期患者子宫可增大,如合并宫腔积液可有压痛症状,宫腔内肿瘤组织过大或病变累及宫颈时,可有肿瘤组织自宫颈管内脱出。

3.2 辅助检查方法

3.2.1 影像学评估 超声检查是最常用的辅助检查手段,可初步评估子宫体大小、内膜厚度、肌层是否有浸润、附件有无占位等,经阴道彩超检查准确度更高。部分UEC/DEC超声检查内膜并无增厚,或呈息肉样改变,易漏诊或误诊为子宫内膜息肉^[46]。来自日本的一项回顾性研究评估了UEC/DEC的MRI表现,根据肿瘤发展形状将肿瘤初步分为两种类型:肿块形成型和弥漫性肌层型(常无子宫内膜增厚),但是这些特征与其他EC或癌肉瘤没有明显区别^[47]。但增强MRI评估肌层浸润、宫颈受累、淋巴结转移等特征的灵敏度和特异度均较高^[48-49]。因此,当通过诊断性刮宫或宫腔镜下活检确诊或高度怀疑为UEC/DEC时,可行盆腔增强MRI、增强CT或正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)/CT检查,主要目的是进一步协助诊断及排除远处转移。

3.2.2 肿瘤标志物 目前,尚无特异敏感的肿瘤标志物可用于UEC/DEC辅助诊断。晚期或发生淋巴结转移的UEC/DEC患者,糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、鳞状细胞癌相关抗原(squamous carcinoma-associated antigen, SCC-Ag)均可能会升高,糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)和糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)可正常^[46],若肿瘤内并存滋养细胞成分时,还可检测出人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)和甲胎蛋白(α -fetal protein, AFP)升高^[50]。

3.2.3 子宫内膜活检 结合症状体征和辅助检查,当高度怀疑子宫内膜病变时,推荐行诊断性刮宫或宫腔镜下定点活检,获取内膜组织进行病理学诊断。UEC组织病理学缺乏特异性上皮分化的形态学证据,易与神经内分泌癌、癌肉瘤、子宫内膜

间质肉瘤、未分化肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤和浆细胞瘤等其他病理类型混淆;此外,DEC通常并存LGEC与UEC两种完全不同的肿瘤成分,而UEC成分常位于子宫内膜深层和子宫肌壁深部,诊断性刮宫获取的浅表内膜组织很难见到UEC成分,故绝大部分UEC/DEC极易出现术前漏诊、误诊^[51]。建议结合影像学检查,必要时进行宫腔镜下定点活检。

3.3 诊断依据

由于临床上缺乏特异性症状、体征、影像学特征及肿瘤标志物,故即使行诊断性刮宫或宫腔镜下活检,UEC/DEC术前确诊率仍较低。确诊多通过手术切除后的完整标本,经组织病理学结合免疫组化检测,或基因生物学分析,与HGEC、神经内分泌癌、癌肉瘤、子宫内膜肉瘤及其他少见病理类型肿瘤鉴别后方可证实。

3.4 分期

UEC/DEC分期遵循2009年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)EC手术病理分期标准,详见表2。

表2 EC手术病理分期标准(FIGO, 2009年)

分期	标准
I	肿瘤局限于子宫体
I A	侵犯子宫肌层深度<1/2
I B	侵犯子宫肌层深度 \geq 1/2
II	肿瘤侵犯宫颈间质,但未超出子宫
III	肿瘤局部和/或区域扩散
IIIA	肿瘤侵犯子宫浆膜和/或附件受累
IIIB	阴道和/或宫旁受累
IIIC	盆腔淋巴结和/或腹主动脉旁淋巴结转移
IIIC1	盆腔淋巴结阳性
IIIC2	腹主动脉旁淋巴结阳性(伴或不伴盆腔淋巴结阳性)
IV	肿瘤侵犯膀胱和/或肠道黏膜,和/或远处转移
IVA	肿瘤侵犯膀胱和/或肠道黏膜
IVB	远处转移,也包括腹腔内转移和/或腹股沟淋巴结转移

注:宫颈黏膜、腺体受累视为I期,不再归为II期;细胞学阳性要单独描述,但不改变分期

推荐意见:UEC组织病理学缺乏特异性上皮分化,易与其他病理类型混淆,DEC经单纯诊断性刮宫难以见到UEC成分,且两者均无特异敏感肿瘤标志物,故UEC/DEC存在术前病理诊断困难、易漏诊或误诊现象;分期采用FIGO分期标准,影像学 and 病理学证据参与肿瘤分期,影像学评估推荐选择经阴道超声,必要时可选择增强MRI、增强CT或PET/CT等手段进一步评估。(证据分级:中;推荐强度:强)

4 初始治疗

4.1 手术治疗

由于UEC/DEC的罕见性、特殊性及其侵袭性,目前无论分期如何,均不推荐进行保留生育能力的治疗。临床分期是影响患者预后的重要因素,有研究显示,每个分期的进展都会使5年生存率下降

15%~20%，辅助治疗与不同分期和不同预后患者的生存率提高有关^[7,52]。目前的治疗经验是基于小型回顾性研究，以手术切除、传统化疗和放疗为主。2022年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南及2021年欧洲肿瘤医学学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)-欧洲妇科肿瘤学会(European Society of Gynaecological Oncology, ESGO)-欧洲放射治疗和肿瘤学学会(European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO)指南均建议适合手术的早期病例(FIGO分期为I~II期)应进行全面分期手术，包括全子宫切除术、双侧输卵管卵巢切除术、系统性淋巴结切除术，建议同时行大网膜切除术。一项回顾性观察性队列研究显示，腹腔积液细胞学阳性可在I期非子宫内膜样癌(包括UEC/DEC)中普遍存在，且是I期非子宫内膜样癌患者生存率降低的危险因素^[53]。关于是否行系统性淋巴结切除以及切除范围，目前国际各指南推荐意见也尚有争议，对于存在深肌层浸润、高级别癌等高危因素患者，NCCN指南及ESMO-ESGO-ESTRO共识均推荐系统切除腹主动脉旁淋巴结达肾血管水平，而FIGO指南仅推荐对高危患者进行腹主动脉旁淋巴结取样。丹麦的一项回顾性研究显示，只有少数高危患者因淋巴结清扫从I期上升到III期，而这些患者总生存率较高，考虑可能是由于正确识别临床分期和术后给予辅助治疗有关，但并未证明癌症特异性生存率、无进展生存率或复发模式有显著变化^[54]。前哨淋巴结(sentinel lymph node, SLN)检测的准确性已在低风险EC患者中得到验证，但其在早期、高风险EC中应用的安全性及准确性仍在探究中。一项回顾性研究及纳入16项前瞻性研究的系统评价显示，SLN检测的灵敏度及阴性预测值均较高，提示SLN示踪技术是包括UEC/DEC在内的高危EC系统性淋巴结切除术的可替代方案^[55-56]。而对于包括UEC在内的高危人群，行微创手术或开放手术，在肿瘤学结果上没有差异^[57]。

晚期可以进行手术的患者(FIGO分期为III~IV期)行肿瘤细胞减灭术，参照卵巢恶性肿瘤的手术范围，应尽可能达到R₀切除^[58]。对于术前评估不能切除的病灶，需经多学科会诊，可考虑先行体外放疗(external beam radiotherapy, EBRT)或宫腔内近距离治疗，或手术切除前的新辅助化疗。由于UEC/DEC典型病理成分通常位于高分化成分的深处，存在术前诊断性刮宫病理诊断困难、易漏诊或误诊等，进而导致病情低估而手术范围不足，影响后续规范的辅助治疗。如手术治疗后通过病理检查诊断为UEC/DEC，而手术分期不完整者，通常在影像学评估后进行手术再分期，包括淋巴结清扫

术。目前尚无证据支持依据分子分型检测结果选择手术范围，大多数UEC/DEC为MSI和POLE突变型，预示可能获益于术后的免疫治疗。

推荐意见：早期UEC/DEC推荐行全面分期手术，SLN示踪技术是系统性淋巴结切除术的可替代方案(证据分级：低；推荐强度：强)。晚期患者推荐行尽可能达到R₀切除的肿瘤细胞减灭术(证据分级：低；推荐强度：强)。

4.2 术后辅助治疗

目前将UEC/DEC归类为II型EC，预后明显差于I型EC，因此即使是早期患者，术后也应补充治疗，但术后传统的化疗和放疗在不同的研究及个体中预后差异较大。加拿大的一项回顾性研究，是目前关于UEC/DEC样本量最大的单一机构研究，共回顾性分析52例患者的临床及病理资料，2例患者接受卡铂/多柔比星治疗，61%的患者接受卡铂/紫杉醇方案化疗，56%的患者接受放疗。约66%的患者伴有LVSI，在接受阴道近距离放疗的5例患者中，无一例患者复发，在23例接受EBRT的患者中，1例(4%)阴道复发，2例(9%)淋巴结复发，24例未接受放疗的患者中，8例(33%)阴道复发，1例(4%)淋巴结复发。I/II期患者的5年无病生存率可达80%(95%CI: 71%~89%)，随着分期增加，5年无病生存率随之下降。多因素分析结果显示，临床分期早、化疗和辅助放疗与无病生存期延长独立相关，但并不改善总生存期。另外，该研究发现，70%的患者出现MMR异常，因此建议对UEC/DEC患者常规进行MMR检测^[37]。其他化疗方案对预后影响的相关数据限于个案报道，尚需更多样本量的研究进行证实。目前，结合2022年NCCN指南建议及目前已发布的相关文献资料^[59-62]，本共识推荐IA期患者术后给予经典紫杉醇和卡铂联合3周化疗方案，共3~6个周期；IA期合并LVSI患者，辅助化疗的同时给予近距离放疗；≥IB期患者，建议盆腔外照射放疗+近距离放疗+化疗，对于盆腔或主动脉旁淋巴结阳性患者，应扩大放疗范围。

4.3 靶向治疗与免疫治疗

UEC/DEC具有侵袭性强、易漏诊误诊、确诊多为晚期、对放化疗不敏感、初始治疗后易复发以及预后不良等特点，鼓励患者参加临床试验。UEC/DEC与I型EC不同，很少有ER/PR阳性表达，故内分泌治疗反应率较低，而约半数的UEC/DEC患者存在dMMR和PD-L1表达，免疫疗法可供选择，可联合评估PD-L1在肿瘤细胞和/或免疫细胞中的CPS评估免疫疗法获益程度，针对SWI/SNF复合物的靶向治疗可能成为UEC/DEC的潜在治疗方向。

基于UEC/DEC的真实世界研究或大型数据库资料，推荐dMMR和PD-L1表达患者使用免疫检

查点抑制剂。KYENOTE-158 泛瘤种试验中,派姆单抗联合治疗胃癌、胆管癌、胰腺癌、小肠癌、卵巢癌、EC等不同瘤种 MSI-H/dMMR 患者,最佳缓解率(57.1%)及最长无进展生存期(25.7个月)均为 EC(49例,21%)患者^[63]。在KEYNOTE-146中,派姆单抗联合 Lenvatinib 显示出有效的抗肿瘤作用,其中包括1例 UEC/DEC 患者^[64]。2021年美国妇科肿瘤学会(Society of Gynecologic Oncology, SGO)会议上发表的III期试验KEYNOTE-775进一步验证了此结论^[65]。抗PD-1抗体多塔利单抗(dostarlimab, TSR-042)的I期临床试验中,dMMR的EC患者的客观缓解率为42%^[66]。此外,dMMR的EC患者对辅助治疗的应答率较高,提示具有较好的生存预后^[67]。以上研究可能为制订UEC/DEC的精准医学方案提供新的启示。

SWI/SNF复合物亚基的失活是肿瘤形成和演进的重要分子事件,存在于约半数UEC/DEC患者中,具有该特征还提示侵袭性生物学行为和不良预后,可尝试相关的特异性靶向药物。一项回顾性研究比较了56例SWI/SNF缺陷型和26例SWI/SNF完整型UEC/DEC患者的临床资料,结果显示,SWI/SNF缺陷型患者的预后明显较差,I+II期SWI/SNF缺陷型患者的2年疾病特异性生存率为65%,低于SWI/SNF完整型患者的100%($P=0.042$);III+IV期SWI/SNF缺陷型患者的中位生存期为4个月,短于SWI/SNF完整型患者的36个月($P=0.0003$)^[11]。SWI/SNF缺陷肿瘤具有高度进展性的疾病模式,并且对常规化疗药物铂类/紫杉醇类药物耐药,对淋巴结受累的III期疾病患者增加盆腔外照射并不能防止全身性疾病进展。因此,在没有其他有效的全身治疗选择情况下,应积极尝试进一步的靶向治疗或免疫治疗。目前,有早期临床试验评估zeste 2多梳抑制复合物2亚基增强子(enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit, EZH2)抑制剂在晚期实体瘤和/或具有核心SWI/SNF蛋白缺失的肿瘤中的有效性,EZH2抑制剂可导致不同模型中以衰老和/或凋亡为特征的异质表型反应,并且还可抑制体内肿瘤生长^[68-70]。鉴于临床前证据,SWI/SNF缺陷型UEC/DEC患者可以尝试及时入组相关临床试验。

Lin等^[71]设计一种从DEC患者中获取的小鼠移植肺转移病灶异种移植瘤(patient derived tumor xenograft, PDX)分子数据模型“PDX-mLung”,组织学和全外显子组遗传学分析显示,PDX-mLung存在成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)突变和细胞周期蛋白E2(cyclin E2, CCNE2)扩增,联合使用FGFR抑制剂Lenvatinib和细胞周期抑制剂Palbociclib治疗,可

对小鼠体内肿瘤产生协同治疗作用。目前已有首个获批的FGFR2抑制剂Pemigatinib可用于复发性FGFR突变实体瘤,包括EC(NCT02393248, FIGHT-101)。

推荐意见:依据II型EC的治疗模式,推荐UEC/DEC选择以手术为主的综合治疗,化疗方案仍以卡铂联合紫杉醇为主,可依据其分子分型的特点给予个体化治疗,并鼓励患者积极参加临床试验。(证据分级:中;推荐强度:强)

5 复发后治疗

即使UEC/DEC患者初始治疗采用手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等综合治疗,仍然存在高复发、短生存、预后差的特点。复发性疾病可包括位于阴道的病变、局限于盆腔的病变、累及腹腔或其他器官的转移性癌,局限于阴道或盆腔复发的患者可出现病灶周围出血、厌食、体重减轻、盆腔痛、下腹或四肢肿胀等临床症状,远处转移者可表现为厌食、体重减轻、呼吸急促、咳嗽、胸痛或骨痛等,复发患者预后一般较差^[72]。

Han等^[74]报道4例LVSI(+)的UEC/DEC患者,其中II期和IIIB期各1例患者在短时间内复发并死亡。大多数DEC是UEC与LGEC并存(DEC-LG),也可能以HGEC(DEC-HG)为特征。有研究比较了18例DEC-HG和DEC-LG患者,其中DEC-HG多为晚期(III~IV期)(7/11,64%),而大多数DEC-LG为I期(6/7,86%)。共有4例DEC-HG患者复发或死亡,而只有1例DEC-LG患者复发,平均随访时间为23.2个月^[75]。Goh等^[41]报道了7例DEC,其中4例为复发/进展性患者,1例IIIA期DEC患者在手术和化疗后复发、广泛转移,后续接受派姆单抗联合吉西他滨治疗,生存10个月,另外3例复发/进展性患者均在治疗后死亡,该研究中DEC与HGEC患者的2年生存率分别为31.3%和82.8%,但原发性肿瘤中DEC成分的百分比和DEC成分的组织学分级是否会影响预后仍然存在争议。

复发后疾病再治疗前必须进行全面评估,评估内容包括影像学评估和组织病理学评估。对于可疑远处转移的患者,必须通过CT、MRI、PET或PET-CT等技术对胸部、上/下腹部和盆腔进行全面检查,具体方式依据医疗机构具备的辅助设备进行选择。通过对病变部位进行活检行病理学检查以明确诊断,获取的组织学标本可以进行基因组分析,有助于再次了解肿瘤的分子学特征,为后续诊治和预后提供参考。

目前关于复发性UEC/DEC治疗的数据有限,建议其治疗基于合并症、体力状态、对既往治疗的反应以及转移病灶的大小、位置而进行个体化选择。通过多学科诊疗制订复发性肿瘤的多模式治

疗策略,包括手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗以及营养支持等,鉴于临床病例罕见,应鼓励患者参加临床试验。

推荐意见:复发性UEC/DEC的治疗多基于多学科诊疗模式制订多模式治疗策略,鼓励患者参加临床试验。(证据分级:低;推荐强度:强)

6 预后与随访

初治后3年内,每3~6个月检查一次,初治后3~5年,每6~12个月检查一次,5年后,每年检查一次;如初诊时CA125等肿瘤标志物升高,术后需定期复查;其他复诊内容包括影像学检查以及有关复发病状、生活方式、肥胖、运动、戒烟、性健康(包括阴道扩张器和润滑剂/保湿剂的使用)、营养咨询、治疗的潜在和晚期影响的宣教。

推荐意见:UEC/DEC的随访参照EC,推荐治疗结束后的前3年内每3~6个月进行一次胸部/腹部/盆腔的CT或MRI影像学检查,3~5年每6~12个月进行复查。根据症状或体格检查发现疑似复发或转移,建议进行腹部/盆腔CT和/或胸部CT,必要时行PET/CT评估。(证据分级:中;推荐强度:强)

7 小结

本共识旨在为UEC/DEC的临床诊疗提出指导性建议,在具体实施过程中要根据患者的自身情况、不同地区的医疗卫生水平以及资源制订合适的诊治方案,本共识不排除其他干预措施的合理性。

执笔专家:贺红英(广西医科大学附属柳铁中心医院,广西壮族自治区卫生健康委员会重点培育实验室,柳州市医学分子诊断重点实验室);方双(广西医科大学第四附属医院);张远丽(山东省妇幼保健院);范江涛(广西医科大学第一附属医

院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);张师前(山东大学齐鲁医院)

讨论专家(按姓氏汉语拼音排序):蔡红兵(武汉大学中南医院);陈坤(广西医科大学附属柳铁中心医院);崔满华(吉林大学第二医院);董延磊(山东大学第二医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);方双(广西医科大学第四附属医院);郭玉琪(河南省人民医院);贺红英(广西医科大学附属柳铁中心医院,广西壮族自治区卫生健康委员会重点培育实验室,柳州市医学分子诊断重点实验室);李长忠(北京大学深圳医院);李玉宏(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);陆琦(复旦大学附属金山医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院);孙阳(福建省肿瘤医院);王冬(重庆大学附属肿瘤医院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);王莉(河南省肿瘤医院);王武亮(郑州大学第二附属医院);王延洲(陆军军医大学第一附属医院);王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);韦露薇(广西医科大学第四附属医院);吴强(江苏省肿瘤医院);谢咏(中山大学附属佛山市第一人民医院);许天敏(吉林大学第二医院);杨英捷(贵州省肿瘤医院);于浩(山东第一医科大学附属肿瘤医院);于云海(山东大学第二医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);张颖(首都医科大学附属北京妇产医院);张远丽(山东省妇幼保健院)

学术秘书:方双(广西医科大学第四附属医院);张远丽(山东省妇幼保健院)

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. Nature, 2013, 497(7447): 67-73.
- [3] Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review[J]. Pathology, 2007, 39(1): 134-138.
- [4] Cree IA, White VA, Indave BI, et al. Revising the WHO classification: female genital tract tumours[J]. Histopathology, 2020, 76(1): 151-156.
- [5] Al-Loh S, Al-Hussaini M. Undifferentiated endometrial carcinoma: a diagnosis frequently overlooked[J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(3): 438-442.
- [6] Li Z, Zhao C. Clinicopathologic and immunohistochemical characterization of dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2016, 24(8): 562-568.
- [7] AlHilli M, Elson P, Rybicki L, et al. Undifferentiated endometrial carcinoma: a National Cancer Database analysis of prognostic factors and treatment outcomes[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(7): 1126-1133.
- [8] Hacking S, Jin C, Komforti M, et al. MMR deficient undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinomas showing significant programmed death ligand-1 expression (sp 142) with potential therapeutic implications[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(10): 152552.
- [9] Kaur R, Mehta J, Borges AM. Role of SMARCA4 (BRG1) and SMARCB1 (INI1) in dedifferentiated endometrial carcinoma with paradoxical aberrant expression of MMR in the well-differentiated component: a case report and review of the literature[J]. Int J Surg Pathol, 2021, 29(5): 571-577.
- [10] Strehl JD, Wachter DL, Fiedler J, et al. Pattern of SMARCB1 (INI1) and SMARCA4 (BRG1) in poorly differentiated endometrioid adenocarcinoma of the uterus: analysis of a series with emphasis on a novel SMARCA4-deficient dedifferentiated rhabdoid variant[J]. Ann Diagn Pathol, 2015, 19(4): 198-202.
- [11] Tessier-Cloutier B, Coatham M, Carey M, et al. SWI/SNF-deficiency defines highly aggressive undifferentiated endo-

- metrial carcinoma[J]. *J Pathol Clin Res*, 2021, 7(2): 144-153.
- [12] Akbari AH, Wang L, Soslow RA, et al. Cytologic features of undifferentiated and dedifferentiated carcinomas of the endometrium[J]. *Cancer Cytopathol*, 2021, 129(2): 121-131.
- [13] Tafe LJ, Garg K, Chew I, et al. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(6): 781-789.
- [14] Yiğit S, Ekinci N, Hayrullah L, et al. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma; clinicopathologic and immunohistochemical features of five cases[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2018, 19(3): 132-136.
- [15] Travaglino A, Raffone A, Mascolo M, et al. TCGA molecular subgroups in endometrial undifferentiated/dedifferentiated carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3): 1411-1416.
- [16] Coatham M, Li X, Karnezis AN, et al. Concurrent ARID1A and ARID1B inactivation in endometrial and ovarian dedifferentiated carcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(12): 1586-1593.
- [17] Stewart CJ, Crook ML. SWI/SNF complex deficiency and mismatch repair protein expression in undifferentiated and dedifferentiated endometrial carcinoma[J]. *Pathology*, 2015, 47(5): 439-445.
- [18] Wanior M, Krämer A, Knapp S, et al. Exploiting vulnerabilities of SWI/SNF chromatin remodelling complexes for cancer therapy[J]. *Oncogene*, 2021, 40(21): 3637-3654.
- [19] Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11): 2598-2608.
- [20] Köbel M, Hoang LN, Tessier-Cloutier B, et al. Undifferentiated endometrial carcinomas show frequent loss of core Switch/Sucrose nonfermentable complex proteins[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(1): 76-83.
- [21] Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, et al. Clinicopathological features associated with mismatch repair deficiency in endometrial undifferentiated/dedifferentiated carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(2): 579-585.
- [22] Zhang K, Liu Y, Liu X, et al. Clinicopathological significance of multiple molecular features in undifferentiated and dedifferentiated endometrial carcinomas[J]. *Pathology*, 2021, 53(2): 179-186.
- [23] Kihara A, Amano Y, Matsubara D, et al. BRG1, INI1, and ARID1B deficiency in endometrial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of a large series from a single institution[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(12): 1712-1724.
- [24] Karnezis AN, Hoang LN, Coatham M, et al. Loss of switch/sucrose non-fermenting complex protein expression is associated with dedifferentiation in endometrial carcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(3): 302-314.
- [25] Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et al. Clinicopathological significance of TCGA classification and SWI/SNF proteins expression in undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinoma: a possible prognostic risk stratification[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(2): 629-635.
- [26] Pagliaroli L, Trizzino M. The evolutionary conserved SWI/SNF subunits ARID1A and ARID1B are key modulators of pluripotency and cell-fate determination[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021(9): 643361.
- [27] Mittal P, Roberts C. The SWI/SNF complex in cancer-biology, biomarkers and therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 435-448.
- [28] Lakshminarasimhan R, Andreu-Vieyra C, Lawrenson K, et al. Down-regulation of ARID1A is sufficient to initiate neoplastic transformation along with epigenetic reprogramming in non-tumorigenic endometriotic cells[J]. *Cancer Lett*, 2017, 401: 11-19.
- [29] Ribeiro-Silva C, Vermeulen W, Lans H. SWI/SNF: complex complexes in genome stability and cancer[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2019, 77: 87-95.
- [30] Bosse T, ter Haar NT, Seeber LM, et al. Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations, TP53 and microsatellite instability in endometrial cancer[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(11): 1525-1535.
- [31] Chandler RL, Damrauer JS, Raab JR, et al. Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6118.
- [32] Lee D, Yu EJ, Ham IH, et al. AKT inhibition is an effective treatment strategy in ARID1A-deficient gastric cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4153-4159.
- [33] Samartzis EP, Gutsche K, Dedes KJ, et al. Loss of ARID1A expression sensitizes cancer cells to PI3K- and AKT-inhibition[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14): 5295-5303.
- [34] McMeekin DS, Tritchler DL, Cohn DE, et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer: an NRG oncology/gynecologic oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 3062-3068.
- [35] Tessier-Cloutier B, Kleinman CL, Foulkes WD. SWI/SNF-deficient undifferentiated malignancies: where to draw the line[J]. *J Pathol*, 2022, 256(2): 139-142.
- [36] Tung HJ, Wu RC, Lin CY, et al. Rare subtype of endometrial cancer: undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinoma, from genetic aspects to clinical practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3794.
- [37] Hamilton SN, Tinker AV, Kwon J, et al. Treatment and outcomes in undifferentiated and dedifferentiated endometrial carcinoma[J]. *J Gynecol Oncol*, 2022, 33(3): e25.
- [38] Amarin JZ, Mansour R, Al-Ghnamat S, et al. Differential characteristics and prognosis of PD-L1-positive endometrial carcinomas: a retrospective chart review[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(10): 1047.
- [39] Sloan EA, Ring KL, Willis BC, et al. PD-L1 expression in mismatch repair-deficient endometrial carcinomas, including lynch syndrome-associated and MLH1 promoter hypermethylated tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(3): 326-333.
- [40] Ono R, Nakayama K, Nakamura K, et al. Dedifferentiated endometrial carcinoma could be a target for immune checkpoint inhibitors (anti PD-1/PD-L1 antibodies)[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3744.
- [41] Goh C, Farah BL, Ho WY, et al. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma of the uterus: a case series and review of literature[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2020, 32: 100538.
- [42] Rosa-Rosa JM, Leskelä S, Cristóbal-Lana E, et al. Molecu-

- lar genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(11): 1390-1398.
- [43] Kuhn E, Ayhan A, Bahadiri-Talbot A, et al. Molecular characterization of undifferentiated carcinoma associated with endometrioid carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(5): 660-665.
- [44] Garg K, Shih K, Barakat R, et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(12): 1869-1877.
- [45] Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, et al. Undifferentiated carcinoma of the endometrium[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(10): 1316-1321.
- [46] Morioka S, Tanase Y, Kawaguchi R, et al. Two cases of dedifferentiated endometrioid carcinoma: case presentation and brief review of the literature[J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2018, 2018: 7624785.
- [47] Kikkawa N, Ito K, Yoshida H, et al. Magnetic resonance imaging findings in 11 cases of dedifferentiated endometrial carcinoma of the uterus[J]. *Jpn J Radiol*, 2021, 39(5): 477-486.
- [48] Koplay M, Dogan NU, Erdogan H, et al. Diagnostic efficacy of diffusion-weighted MRI for pre-operative assessment of myometrial and cervical invasion and pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2014, 58(5): 538-546; quiz 648.
- [49] Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning[J]. *Radiology*, 2004, 231(2): 372-378.
- [50] Cai H, Zhou R, Liang W, et al. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma with trophoblastic components and elevated serum alpha-fetoprotein: a case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(17): e0551.
- [51] Yokomizo R, Yamada K, Iida Y, et al. Dedifferentiated endometrial carcinoma: a report of three cases and review of the literature[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(6): 1008-1012.
- [52] Malouf GG, Lhommé C, Duvillard P, et al. Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013, 122(1): 57-61.
- [53] Matsuo K, Nusbaum DJ, Matsuzaki S, et al. Malignant peritoneal cytology and increased mortality risk in stage I non-endometrioid endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(1): 43-51.
- [54] Ørtoft G, Høgdall C, Juhl C, et al. The effect of introducing pelvic lymphadenectomy on survival and recurrence rates in Danish endometrial cancer patients at high risk: a Danish Gynecological Cancer Group study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(1): 68-76.
- [55] Touhami O, Grégoire J, Renaud MC, et al. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(3): 549-553.
- [56] Marchocki Z, Cusimano MC, Clarfield L, et al. Sentinel lymph node biopsy in high-grade endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of performance characteristics[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(4): 367; e39.
- [57] Segarra-Vidal B, Dinoi G, Zorrilla-Vaca A, et al. Minimally invasive compared with open hysterectomy in high-risk endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138(6): 828-837.
- [58] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(1): 12-39.
- [59] Ørtoft G, Lausten-Thomsen L, Høgdall C, et al. Lymphovascular space invasion (LVSI) as a strong and independent predictor for non-locoregional recurrences in endometrial cancer: a Danish Gynecological Cancer Group Study [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(5): e84.
- [60] Ørtoft G, Høgdall C, Juhl C, et al. Location of recurrences in high-risk stage I endometrial cancer patients not given postoperative radiotherapy: a Danish Gynecological Cancer Group Study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(3): 497-504.
- [61] Lee LJ, Bu P, Feltmate C, et al. Adjuvant chemotherapy with external beam radiation therapy for high-grade, node-positive endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(8): 1441-1448.
- [62] Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, et al. Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma: a new type of dedifferentiated carcinoma?[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2006, 25(1): 52-58.
- [63] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10.
- [64] Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2981-2992.
- [65] 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.
- [66] Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): 1766-1772.
- [67] Shikama A, Minaguchi T, Matsumoto K, et al. Clinicopathologic implications of DNA mismatch repair status in endometrial carcinomas[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(2): 226-233.
- [68] Januario T, Ye X, Bainer R, et al. PRC2-mediated repression of SMARCA2 predicts EZH2 inhibitor activity in SWI/SNF mutant tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(46): 12249-12254.
- [69] Kim KH, Kim W, Howard TP, et al. SWI/SNF-mutant cancers depend on catalytic and non-catalytic activity of EZH2[J]. *Nat Med*, 2015, 21(12): 1491-1496.
- [70] Wang Y, Chen SY, Karnezis AN, et al. The histone methyltransferase EZH2 is a therapeutic target in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type[J]. *J Pathol*, 2017, 242(3): 371-383.

(下转第14页)

