

早期子宫内膜癌预后因素及风险分层研究进展：从临床病理到分子整合

叶鑫华¹, 柴泽英^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²浙江省台州医院妇科, 浙江 台州

收稿日期: 2025年3月28日; 录用日期: 2025年4月24日; 发布日期: 2025年4月30日

摘要

早期子宫内膜癌(Early-stage endometrial cancer, EEC)占新发病例的70%以上, 其5年生存率超过95%, 但约15%的患者仍面临复发或转移风险, 其预后显著的异质性对临床决策构成重大挑战。本文系统综述了影响EEC预后的多维度因素, 包括临床病理因素(FIGO分期、组织学类型、淋巴脉管间隙浸润)和分子标志物(TCGA分型、L1CAM、激素受体、HER2/neu、TMB等), 并评价了分子整合(ProMisE、TransPORTEC)分层系统的优势与局限性。呼吁通过全球多中心试验验证多组学模型, 推动分层系统的标准化与临床转化。

关键词

早期子宫内膜癌, 预后因素, 临床病理特征, 分子标志物, 分子分型, 多组学模型

Progress in the Study of Prognostic Factors and Risk Stratification in Early-Stage Endometrial Cancer: From Clinical Pathology to Molecular Integration

Xinhua Ye¹, Zeying Chai^{2*}

¹Medical College of Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Gynecology, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou Zhejiang

Received: Mar. 28th, 2025; accepted: Apr. 24th, 2025; published: Apr. 30th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 叶鑫华, 柴泽英. 早期子宫内膜癌预后因素及风险分层研究进展: 从临床病理到分子整合[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3437-3445. DOI: 10.12677/acm.2025.1541316

Abstract

Early-stage endometrial cancer (EEC) accounts for over 70% of newly diagnosed cases, demonstrating a 5-year survival rate exceeding 95%. However, approximately 15% of patients still face recurrence or metastatic risks, with marked prognostic heterogeneity posing significant challenges for clinical decision-making. This systematic review comprehensively analyzes multidimensional prognostic determinants in EEC, encompassing clinicopathological parameters (FIGO staging, histological subtypes, lymphovascular space invasion) and molecular biomarkers (TCGA classification, L1CAM expression, hormone receptor status, HER2/neu amplification, tumor mutational burden). We critically evaluate molecular-integrated stratification systems (ProMisE, TransPORTEC), highlighting their clinical advantages and limitations. The review emphasizes the imperative for global multi-center trials to validate multi-omics predictive models and advance standardized risk stratification frameworks for clinical implementation.

Keywords

Early-Stage Endometrial Cancer, Prognostic Factors, Clinicopathological Characteristics, Molecular Biomarkers, Molecular Typing, Multi-Omics Models

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是全球女性第六大常见恶性肿瘤, 2022 年的数据显示中国的新发病 84,520 例, 死亡 17,543 例[1]。75%~80%的患者确诊时为早期(FIGO I-II 期) [2], 尽管手术治愈率高, 但临床实践中有一个关键问题亟待解决: 传统治疗依赖全子宫切除术 ± 辅助放疗/化疗, 但过度治疗可能增加并发症(如淋巴水肿、肠粘连), 而治疗不足则导致生存率下降。出现这样的结果促使我们重新审视传统分层的局限性。同时得益于分子组学的快速发展, 包括 TCGA 分子分型[3]、分子整合分层模型的开发(如 ProMisE [4]、TransPORTEC [5])以及前瞻性临床试验(如 PORTEC-4a [6]、RAINBO [7])的快速进展, 2023 年 FIGO 提出新的分期标准, 将临床病理因素结合分子分型进行分期[8], 标志着 EC 进入精准医学时代, 为我们研究 EEC 的预后及相关治疗提供了新思路。接下来, 本文将深入探讨多维度预后标志物, 并剖析分子整合模型如何改写临床决策逻辑。

2. 早期子宫内膜癌的预后因素

2.1. 经典临床病理因素

2.1.1. 组织学类型与分级

子宫内膜样癌(Endometrioid carcinoma)是 EEC 最常见的组织学类型, 占 75%~80%, 常表现为低级别 (G1 或 G2), 早期阶段即被诊断出来, 预后相对较好。非子宫内膜样癌(NEEC)早期复发和转移风险高, 预后较差[9]。

2.1.2. 淋巴脉管间隙浸润(LVSI)

多项研究表明弥漫性 LVSI 是早期子宫内膜癌预后的危险因素。Ayhan 等人研究显示 LVSI 阳性是

EEC 的预后的独立危险因素[10], 另外一项研究将按照 3 级分类标准进行分类: 1) 不存在: 无 LVSI; 2) 局灶性: 在肿瘤周围识别出一个病灶, 由 1~2 个由肿瘤受累的血管组成; 3) 弥漫性: 在肿瘤周围发现弥漫性或多灶性 LVSI (3 条或更多受累血管), 或在子宫肌层中发现大量 LVSI 并呈喷雾状生长, 无论子宫肌层浸润程度如何, 同时整合了 PORTEC 和 2 的 1 数据, 得出多灶性或弥漫性 LVSI 是 EEC 盆腔复发和远处转移的危险因素[11]。Tortorella 等人在上述半定量分类的基础上进行研究, 显示弥漫性 LVSI 是复发(HR = 5.88, $p = 0.001$)和远处转移(HR = 10.6, $p = 0.006$)的独立预测因素[12]。

2.1.3. 肌层浸润深度

DANE C 等人在一项回顾性研究中发现子宫肌层浸润 $\geq 50\%$ 是预后不良的风险因素, 其研究显示肌层浸润深度 $< 50\%$ 的预后显著优于 $\geq 50\%$ [13]。

2.1.4. 患者特征

NCCN 指南将年龄 ≥ 60 岁, 视为影响预后的高危因素之一[14], 有回顾性研究表明年龄是 EEC 预后的重要危险因子[15]。

3. 分子分型的演化与进展

3.1. 前 TCGA 时代: 组织形态学主导的分型体系

Bokhman 二元分型(1983)

基于临床观察 Bokhman 于 1983 年提出“I 型(雌激素依赖型)”与“II 型(非雌激素依赖型)”分类, 其中 I 型多为子宫内膜样癌(EEC), 常表现为级别(G1/G2), 预后相对较好, II 型则多为浆液性癌、透明细胞癌等侵袭性较强的组织学类型, 且多为高级别(G3), 其预后较差[16]。Bokhman 二元分型打开了子宫内膜癌精准治疗之先河, 为子宫内膜癌术后治疗初步奠定了基础, 但其仍存在局限性: 无法解释部分病例的临床-病理不符现象(如低级别 EEC 复发), 不能完全反映肿瘤的异质性[17][18]。

3.2. TCGA 里程碑: 基因组学驱动的分型(2013)

2013 年 TCGA 基于 373 例子宫内膜癌患者的多组学分析, 按照其无进展生存期(progression-free survival, PFS)提出四分类: POLE 超突变型(POLE ultramutated)、微卫星不稳定型(microsatellite-instability high, MSI-H)、低拷贝型(copy-number low, CN-L)、高拷贝型(copy-number high, CN-H) [3]。POLE 超突变型占 7%, 其 POLE 核酸外切酶域存在突变, 突变负荷 $> 100/\text{Mb}$, 且 T 细胞浸润丰富, 预后最优。微卫星不稳定型占 28%, 其特征表现为 MMR 表达缺失、高突变负荷以及 MLH1 启动子甲基化为主, 引起 DNA 复制过程中错配的累积, 导致微卫星不稳定, 在四类中预后中等。低拷贝型占比 39%, 常表现为染色体稳定和 PTEN/PIK3CA 突变, 其预后类似于传统低危组。高拷贝型占总量的 26%, 以浆液性癌为主, 常伴有 TP53 突变, 其染色体表现为高度不稳定, 预后在四类中表现最差。TCGA 分子分型有较好的预后指导意义, 为个体化治疗提供了分子蓝图, 但其需要进行全基因组测序, 高昂的技术成本使其存在较大的临床转化瓶颈, 难以普及。

3.3. 简化临床分型: ProMisE 模型的崛起(2015)

TCGA 分子分型技术复杂, 成本高昂, 临床推广困难, 在此基础上 Talhouk 等人利用免疫组化联合 POLE 基因检测于 2015 年提出了更加实用的分型方法——ProMisE 分型[4], 其核心逻辑是利用低成本技术模拟 TCGA 分型(见图 1), 将 MMR 基因免疫组化替代 MSI 检测, P53 免疫组化替代拷贝数检测, 这大大降低了分析成本, 最终将 EC 分为 4 个亚型: 错配修复缺陷型(dMMR、中等风险)、POLE 突变型(超低

危)、P53 野生型(NSMP、低危)以及 P53 突变型(P53 abn、高危)。ProMisE 模型大大降低了分子分型的成本, 为分子分型的临床转化做出了巨大的贡献, 但其仍然存在局限性, POLE 测序未能简化, 同时其无法识别 CTNNB1 突变等 NSMP 亚组的异质性。

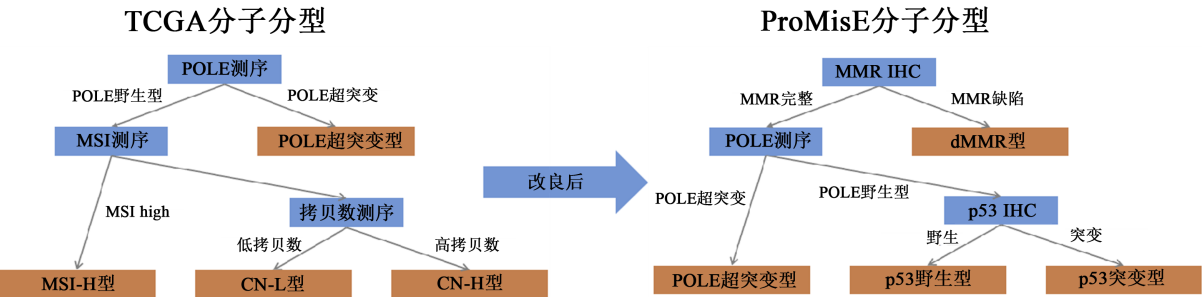


Figure 1. TCGA molecular typing versus ProMisE molecular typing
图 1. TCGA 分子分型与 ProMisE 分子分型对比

3.4. 分子 - 临床整合模型的新浪潮(2016-2020s)

3.4.1. TransPORTEC 模型

2016 年荷兰莱登大学的 Stelloo 等结合 ProMisE 分型, 结合分子突变和临床病理学风险因子提出 TransPORTEC 分型[5]。该分型将患者分为三组: 预后良好组: 包括存在 POLE 突变者, 或微卫星稳定、无 CTNNB1 突变, 且无 LVSI 者; 预后中等组: 包括微卫星不稳定或 CTNNB1 突变者; 预后不良组: 包括 TP53 突变, L1CAM 表达大于 10%, 或存在广泛 LVSI 者。

3.4.2. RAINBO 计划(2023)

2023 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会提出 RAINBO 计划, 旨在分子分型指导下探索分层治疗新模式, 以期实现 EEC 精准治疗的升级/降级, 其长期生存数据有待验证[7]。

3.5. 分子分型演进的对比(见表 1)

子宫内膜癌分子分型历经“形态描述→基因组解剖→临床整合”三阶段, 逐步实现从基础研究到临床决策的转化。未来, 随着 AI 技术与多组学整合的突破, 分子分型将迈向动态化、个体化与智能化, 最终实现“精准医学 2.0”愿景。

Table 1. Evolutionary comparison of molecular subtypes
表 1. 分子分型演进对比表

分型体系	核心技术	临床价值	局限性
Bokhman 分型(1983)	组织形态	初步区分激素敏感性	忽略分子异质性
TCGA 分子分型(2013)	全基因组测序	揭示分子本质, 奠定四分 类基础	成本高, 难临床转化
ProMisE 模型(2015)	免疫组化 + 靶向测序	低成本模拟 TCGA, 指导 分层治疗	未能简化 POLE 测序, 无法识 别 NSMP 型内部异质性
TransPORTEC 模型(2016)	临床 - 分子整合模型	提升预后准确性, 优化化 疗决策	依赖中心实验室, 推广难度大
RAINBO 模型(2023)	分子指导分层治疗	实现精准治疗降级/升级	长期生存数据待验证

4. 关键生物标志物

除分子分型外, 多项关键生物标志物在预测 EEC 术后复发中的价值已取得显著进展, 这些标志物可作为分子分型的重要补充。L1 细胞黏附分子(L1 cell adhesion molecule, L1CAM)因具有预后预测和靶向治疗双重潜力而备受关注。多项研究表明 L1CAM 在 EC 大型队列研究中的预后意义[19]-[22]。Dellinger 等发现 L1CAM 过表达可使远处转移风险增加, 且能识别低级别肿瘤的隐匿侵袭性[23]。值得注意的是, KOMMOSS 团队通过 NSMP 亚型分层发现, L1CAM 阳性患者的 5 年总生存率和无进展生存率均显著低于阴性组[24]。Joe 等进一步验证该结论, 显示 L1CAM 过表达与 NSMP 亚组患者生存率下降显著相关[25]。激素受体(estrogen receptor/progesterone receptor, ER/PR)作为经典预后指标, 其表达缺失与不良预后密切相关。Tomica 等证实 ER/PR 阴性患者复发时间更短、总生存期缩减[26]。我国研究则提示 PTEN/ER/PR 的高表达可能预示 EC 患者的良好预后[27]。但是就目前研究现状看来, 关于激素受体与 EC 预后的大样本研究主要围绕欧美人群展开, 关于亚洲人群尤其是中国人群的数据亟待完善。

在特殊病理类型方面, 人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)在浆液性癌中的角色值得关注, Abdel 等的研究指出 HER-2 的表达与 EEC 患者复发显著相关[28]。近期开展的临床试验也有发现在卡铂及紫杉醇化疗的基础上, 加用曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性浆液性癌患者的预后大大改善[29] [30]。为高级别 EC 患者的治疗提供了新策略。增殖细胞核抗原-67 (proliferating cell nuclear antigen-67, Ki-67)作为细胞核增殖指数的特异性指标在预后预测也有一定的功效, 国内的多项研究表明 Ki-67 的高表达是 EC 的独立危险因素[31] [32], 提示需加强其临床应用探索。Singh N 等的研究发现 p53 蛋白免疫组化检测和 TP53 基因突变存在高度的异一致性, 且与不良预后相关[33], 国内近期也有研究提示 p53 蛋白的表达与 EC 较差的预后相关[34]。值得注意的是, 肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)代表肿瘤样本中基因外显子编码区每兆碱基发生突变的数目, 是评估肿瘤免疫原性的重要指标之一。有研究指出 POLE 突变型、MSI-H 型具有较高的突变负荷[3] [35], 使体内产生大量的肿瘤新抗原, 发展为具有较强免疫原性的肿瘤继而有利于诱发机体的抗肿瘤免疫应答[36], 可能是这两种类型 EC 预后较好的众多机制之一。而程序性细胞死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)的表达可能与 EC 不良预后相关, CHEWM、SUNGUN 等人的研究指出 PD-L1 阳性的 EC 患者的预后相对欠佳[37] [38]。但其免疫治疗价值仍需深入探索。需特别指出的是, PTEN 突变通常与良好预后相关[39]。但 CTNNB1 基因外显子 3 突变(常见于 CN-L 型)已被证实为早期复发的危险因素[40] [41]。

5. 2023 年 FIGO 分期的关键更新与临床意义

国际妇产科联盟(FIGO)于 2023 年发布的子宫内膜癌分期系统(第 4 版) [8], 在 2009 年及 2018 年版本基础上进行了重要修订, 旨在提升分期的生物学相关性及临床指导价值。此次更新聚焦于肌层浸润量化、淋巴结转移评估及分子特征整合, 标志着子宫内膜癌分期从单纯形态学向分子整合模式的转变, 下面对早期(I、II 期)的更新进行详细解读。

5.1. 组织病理学类型及组织学分级

组织学是 2023 年修订 EC FIGO 分期的中心特征, 也是分期的必要条件。所有的 EC 均按照世界卫生组织(WHO)第 5 版的女性生殖器肿瘤进行分类[42]。EC 的分级标准主要基于形态学特征, 在现有的研究中组织学分级对 EEC 的预后至关重要, 新分期中采样了 WHO 肿瘤分类女性生殖器肿瘤二元方法[42]。在新修订的 FIGO 分期中按照侵袭程度将其分为: (1) 非侵袭性组织类型: G1-G2 子宫内膜样癌、普通浆液性癌; (2) 侵袭性组织类型: G3 子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、混合癌、未分化癌、癌肉瘤、

中肾样癌、胃肠道粘液型癌。值得注意的是高级别(G3)子宫内膜样癌是一组预后、临床和分子特征均异质性很大的肿瘤, 推荐对其进行分子分型来进行风险分组并指导术后治疗。

5.2. 肌层浸润

子宫肌层浸润的程度长期以来一直被业界认为是一个重要的预后因素。新分期建议对子宫肌层受累率的评估采用癌灶浸润子宫肌层厚度的百分比进行分类: 无、<50%、≥50% [43]。

5.3. LVSI

LVSI 的关键在于如何界定“实质性或广泛性的 LVSI”和“无或局灶性的 LVSI”, 目前各研究中暂未达成统一的判断标准, 新分期中推荐采用 WHO 2020 年分类标准: 无(累及 0 处血管)、局灶(累及<5 处血管)、广泛(累及≥5 处血管) [42]。

5.4. 卵巢的受累

卵巢的受累与 EEC 的总生存率相关, 近些年的一些研究表明, 在低级别 EEC 卵巢受累的大部分比例中, 子宫内膜和卵巢肿瘤之间存在克隆关系, 提示肿瘤发生在子宫内膜, 然后再延伸至卵巢, 此类型较转移性 EC 有着更为良好的预后[44]。因此, 新分期增加了 IA3 期, 需满足以下标准: (1) 子宫肌层浸润<50%; (2) 无广泛 LVSI; (3) 无其他部位转移; (4) 卵巢肿瘤是单侧, 局限于卵巢, 无包膜侵犯/破裂(相当于 pT1a)。不符合上述标准的应视为 EC 广泛扩散(IIIA1 期) [43]。

5.5. 分子分型的应用

FIGO 新分期鼓励所有患者进行分子分型, 同时结合分子分型对全面手术分期的早期患者进行分期调整: (1) EEC 患者中, POLE 超突变者, 无论 LVSI 程度或组织学类型, 分期调整为 IA 期; (2) EEC 患者中, P53 突变者, 无论 LVSI 程度或组织学类型, 分期调整为 IIC 期[8] [43] [44]。

5.6. 2023 年 FIGO 分期在 EEC 的更新与 2009 年分期的对比(见表 2)

Table 2. Comparative analysis of early-stage endometrial cancer staging criteria (2023 vs. 2009)
表 2. 早期子宫内膜癌分期标准对比(2023 版 vs 2009 版)

2009 年 FIGO 分期		2023 年 FIGO 分期	
I 期	肿瘤局限于子宫体	I 期	肿瘤局限于子宫和卵巢
IA	局限于子宫内膜或侵袭子宫肌层 < 1/2		局限于子宫内膜, 或非侵袭性组织类型侵犯肌层 < 1/2, 无或局灶性 LVSI, 或预后良好疾病
		IA	IA1: 非侵袭性组织类型肿瘤局限于子宫内膜息肉或局限于子宫内膜 IA2: 非侵袭性组织类型肿瘤侵犯肌层 < 1/2, 无或局灶性 LVSI IA3: 同时存在局限于子宫和卵巢的低级别子宫内膜样癌
IB	侵袭子宫肌层 ≥ 1/2	IB	非侵袭性组织类型侵犯肌层 ≥ 1/2, 无或局灶性 LVSI
II 期	肿瘤侵犯宫颈间质但仍局限于子宫	IC	侵袭性组织类型局限于子宫内膜息肉或局限于子宫内膜
			肿瘤侵犯宫颈间质但无子宫体外扩散, 或广泛 LVSI, 或侵袭性组织类型肿瘤侵犯子宫肌层
		II 期	IIA: 侵犯宫颈间质 IIB: 广泛 LVSI IIC: 侵袭性组织类型侵犯子宫肌层

6. 未来方向与转化瓶颈

EEC 预后因素及风险分层的研究目前尚未得出统一、高效、经济的方案, 仍需我们深入探索与研究。未来 EEC 预后因素及风险分层的研究将聚焦于精准医学和多学科整合, 旨在优化个体化治疗决策, 可以在以下方面继续探究: (1) 分子分型的深度整合, 探索 TCGA 分子分型与临床病理特征更为深入的整合方式, 建立起动态风险预测模型, 从而推动治疗降级/升级的精准决策; (2) 探测循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 在早期复发预警中的应用, 通过血液标志物实现无创、实时的监测, 突破传统影像学局限性, 同时有较高的敏感性, 能更加精准的指导术后辅助治疗的时机[45]; (3) 结合 AI 建立多组学预后模型, 未来可通过 AI 赋能构建整合基因组、表观组、代谢组、蛋白组及临床病理因素组的综合预后评分系统, 通过 AI 强大的算力为 EEC 提供更为精准的预后和更加个体化的治疗。

7. 结论

早期子宫内膜癌的预后评估已从“一刀切”迈向分子整合时代, 分子整合分层是 EEC 预后评估的未来趋势, 但检测标准化以及成本效益仍是临床转化瓶颈。未来需通过大量前瞻性、综合性试验验证多组学模型, 并建立全球协作网络推动分层系统标准化。

参考文献

- [1] Xia, C., Dong, X., Li, H., Cao, M., Sun, D., He, S., *et al.* (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002108>
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 501-512.
- [3] Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A.D., *et al.* (2013) Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma. *Nature*, **497**, 67-73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
- [4] Talhouk, A., McConechy, M.K., Leung, S., Yang, W., Lum, A., Senz, J., *et al.* (2017) Confirmation of Promise: A Simple, Genomics-Based Clinical Classifier for Endometrial Cancer. *Cancer*, **123**, 802-813. <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>
- [5] Stelloo, E., Bosse, T., Nout, R.A., MacKay, H.J., Church, D.N., Nijman, H.W., *et al.* (2015) Refining Prognosis and Identifying Targetable Pathways for High-Risk Endometrial Cancer; a TransPORTEC Initiative. *Modern Pathology*, **28**, 836-844. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.43>
- [6] van den Heerik, A.S.V.M., Horeweg, N., Nout, R.A., Lutgens, L.C.H.W., van der Steen-Banasik, E.M., Westerveld, G.H., *et al.* (2020) PORTEC-4a: International Randomized Trial of Molecular Profile-Based Adjuvant Treatment for Women with High-Intermediate Risk Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **30**, 2002-2007. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001929>
- [7] McAlpine, J.N., Han, K.C., Kinloch, M., Barkati, M., Ferguson, S.E., Fyles, A.W., *et al.* (2023) CCTG EN10: A Phase II Study of Tailored Adjuvant Therapy in *pole*-Mutated and p53-Wildtype/NSMP Early-Stage Endometrial Cancer (EC)—RAINBO BLUE and TAPER. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, TPS5632. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.tps5632
- [8] Berek, J.S., Matias-Guiu, X., Creutzberg, C., Fotopoulou, C., Gaffney, D., Kehoe, S., *et al.* (2023) FIGO Staging of Endometrial Cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **162**, 383-394. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
- [9] Koskas, M., Amant, F., Mirza, M.R. and Creutzberg, C.L. (2021) Cancer of the Corpus Uteri: 2021 Update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **155**, 45-60. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>
- [10] Ayhan, A., Şahin, H., Sari, M.E., Yalçın, I., Haberal, A. and Meydanli, M.M. (2019) Prognostic Significance of Lympho-vascular Space Invasion in Low-Risk Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **29**, 505-512. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000069>
- [11] Bosse, T., Peters, E.E.M., Creutzberg, C.L., Jürgenliemk-Schulz, I.M., Jobsen, J.J., Mens, J.W.M., *et al.* (2015) Substantial Lymph-Vascular Space Invasion (LVSI) Is a Significant Risk Factor for Recurrence in Endometrial Cancer—A Pooled Analysis of PORTEC 1 and 2 Trials. *European Journal of Cancer*, **51**, 1742-1750. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.015>

- [12] Tortorella, L., Restaino, S., Zannoni, G.F., Vizzielli, G., Chiantera, V., Cappuccio, S., *et al.* (2021) Substantial Lymph-Vascular Space Invasion (LVSI) as Predictor of Distant Relapse and Poor Prognosis in Low-Risk Early-Stage Endometrial Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **32**, e11. <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e11>
- [13] Dane, C. and Bakir, S. (1970) The Effect of Myometrial Invasion on Prognostic Factors and Survival Analysis in Endometrial Carcinoma. *African Health Sciences*, **19**, 3235-3241. <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i4.47>
- [14] 谢玲玲, 林仲秋. 《2025 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2025, 41(1): 103-109.
- [15] Jolly, S., Vargas, C.E., Kumar, T., Weiner, S.A., Brabbins, D.S., Chen, P.Y., *et al.* (2006) The Impact of Age on Long-Term Outcome in Patients with Endometrial Cancer Treated with Postoperative Radiation. *Gynecologic Oncology*, **103**, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.038>
- [16] Bokhman, J.V. (1983) Two Pathogenetic Types of Endometrial Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, **15**, 10-17. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)
- [17] Wilczyński, M., Danielska, J. and Wilczyński, J. (2016) An Update of the Classical Bokhman's Dualistic Model of Endometrial Cancer. *Menopausal Review*, **15**, 63-68. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.61186>
- [18] Murali, R., Soslow, R.A. and Weigelt, B. (2014) Classification of Endometrial Carcinoma: More than Two Types. *The Lancet Oncology*, **15**, e268-e278. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70591-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70591-6)
- [19] van der Putten, L.J., Visser, N.C., van de Vijver, K., Santacana, M., Bronsert, P., Bulten, J., *et al.* (2016) L1CAM Expression in Endometrial Carcinomas: An ENITEC Collaboration Study. *British Journal of Cancer*, **115**, 716-724. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.235>
- [20] Bosse, T., Nout, R.A., Stelloo, E., Dreef, E., Nijman, H.W., Jürgenliemk-Schulz, I.M., *et al.* (2014) L1 Cell Adhesion Molecule Is a Strong Predictor for Distant Recurrence and Overall Survival in Early Stage Endometrial Cancer: Pooled PORTEC Trial Results. *European Journal of Cancer*, **50**, 2602-2610. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.014>
- [21] Zeimet, A.G., Reimer, D., Huszar, M., Winterhoff, B., Puistola, U., Abdel Azim, S., *et al.* (2013) L1CAM in Early-Stage Type I Endometrial Cancer: Results of a Large Multicenter Evaluation. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **105**, 1142-1150. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt144>
- [22] Fogel, M., Gutwein, P., Mechttersheimer, S., Riedle, S., Stoeck, A., Smirnov, A., *et al.* (2003) L1 Expression as a Predictor of Progression and Survival in Patients with Uterine and Ovarian Carcinomas. *The Lancet*, **362**, 869-875. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14342-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14342-5)
- [23] Dellinger, T.H., Smith, D.D., Ouyang, C., Warden, C.D., Williams, J.C. and Han, E.S. (2016) L1CAM Is an Independent Predictor of Poor Survival in Endometrial Cancer—An Analysis of the Cancer Genome Atlas (TCGA). *Gynecologic Oncology*, **141**, 336-340. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.02.003>
- [24] Kommoss, F.K., Karnezis, A.N., Kommoss, F., Talhouk, A., Taran, F., Staebler, A., *et al.* (2018) L1CAM Further Stratifies Endometrial Carcinoma Patients with No Specific Molecular Risk Profile. *British Journal of Cancer*, **119**, 480-486. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0187-6>
- [25] Joe, S., Lee, M., Kang, J., Kim, J., Hong, S., Lee, S.J., *et al.* (2023) Enhanced Risk Stratification in Early-Stage Endometrial Cancer: Integrating POLE through Droplet Digital PCR and L1CAM. *Cancers (Basel)*, **15**, Article No. 4899. <https://doi.org/10.3390/cancers15194899>
- [26] Tomica, D., Ramić, S., Danolić, D., Šušnjar, L., Perić-Balja, M. and Puljiz, M. (2017) Impact of Oestrogen and Progesterone Receptor Expression in the Cancer Cells and Myometrium on Survival of Patients with Endometrial Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **38**, 96-102. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1328591>
- [27] Liang, Y., Lin, B., Ye, Z., Chen, S., Yu, H., Chen, C., *et al.* (2020) Triple-High Expression of Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN), Estrogen Receptor (ER) and Progesterone Receptor (PR) May Predict Favorable Prognosis for Patients with Type I Endometrial Carcinoma. *Journal of Cancer*, **11**, 1436-1445. <https://doi.org/10.7150/jca.33720>
- [28] Abdel Azim, S., Sprung, S., Mutz-Dehbalaie, I., Fessler, S., Zeimet, A.G. and Marth, C. (2017) L1CAM and HER2 Expression in Early Endometrioid Uterine Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, **36**, 356-363. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000338>
- [29] Fader, A.N., Roque, D.M., Siegel, E., Buza, N., Hui, P., Abdelghany, O., *et al.* (2020) Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clinical Cancer Research*, **26**, 3928-3935. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-0953>
- [30] Fader, A.N., Roque, D.M., Siegel, E., Buza, N., Hui, P., Abdelghany, O., *et al.* (2018) Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/Neu. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2044-2051. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.5966>
- [31] 周丽媛, 施喆, 刘悦君, 等. TIPE2、Ki-67 在子宫内膜癌组织中的表达及其与病理特征的关系[J]. 中国医药导报, 2025, 22(1): 1-5.

- 2023, 20(29): 15-19.
- [32] 周红丽, 阮冠宇. 子宫内膜癌中 Ki-67、FasL 的表达与临床病理特征及预后的关系[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(5): 1003-1007.
 - [33] Singh, N., Piskorz, A.M., Bosse, T., Jimenez-Linan, M., Rous, B., Brenton, J.D., *et al.* (2020) P53 Immunohistochemistry Is an Accurate Surrogate for *tp53* Mutational Analysis in Endometrial Carcinoma Biopsies. *The Journal of Pathology*, **250**, 336-345. <https://doi.org/10.1002/path.5375>
 - [34] 张喆琳, 廖予妹. 子宫内膜癌中 MMR、p53、ER 和 PR 表达与病理特征的关系及预后分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(6): 543-549.
 - [35] Wheeler, J.M., Bodmer, W.F. and Mortensen, N.J. (2000) DNA Mismatch Repair Genes and Colorectal Cancer. *Gut*, **47**, 148-153. <https://doi.org/10.1136/gut.47.1.148>
 - [36] 高境泽, 吴霞. 子宫内膜癌分子分型与 PD-1/PD-L1 阻断治疗[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4): 623-627.
 - [37] Chew, M., Wong, Y.P., Karim, N., Mustangin, M., Alfian, N. and Tan, G.C. (2020) Programmed Death Ligand 1: A Poor Prognostic Marker in Endometrial Carcinoma. *Diagnostics*, **10**, Article No. 394. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060394>
 - [38] Sungu, N., Yildirim, M., Desdicioglu, R., Başaran Aydoğdu, Ö., Kiliçarslan, A., Tatlı Doğan, H., *et al.* (2019) Expression of Immunomodulatory Molecules PD-1, PD-L1, and PD-L2, and Their Relationship with Clinicopathologic Characteristics in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, **38**, 404-413. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000543>
 - [39] Tao, Y. and Liang, B. (2020) PTEN Mutation: A Potential Prognostic Factor Associated with Immune Infiltration in Endometrial Carcinoma. *Pathology—Research and Practice*, **216**, Article ID: 152943. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152943>
 - [40] Kurnit, K.C., Kim, G.N., Fellman, B.M., Urbauer, D.L., Mills, G.B., Zhang, W., *et al.* (2017) CTNNB1 (Beta-Catenin) Mutation Identifies Low Grade, Early Stage Endometrial Cancer Patients at Increased Risk of Recurrence. *Modern Pathology*, **30**, 1032-1041. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.15>
 - [41] Liu, Y., Patel, L., Mills, G.B., Lu, K.H., Sood, A.K., Ding, L., *et al.* (2014) Clinical Significance of CTNNB1 Mutation and Wnt Pathway Activation in Endometrioid Endometrial Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **106**, dju245. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju245>
 - [42] (2020) WHO Classification of Tumours: Female Genital Tumours (WHO Classification of Tumours Series). 5th Edition, International Agency for Research on Cancer.
 - [43] 宋艳, 刘爱军. 子宫内膜癌 FIGO 2023 分期的更新及其临床病理意义[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(3): 179-183.
 - [44] Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M.R., Marnitz, S., *et al.* (2021) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the Management of Patients with Endometrial Carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, **31**, 12-39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>
 - [45] Moss, E.L., Gorsia, D.N., Collins, A., Sandhu, P., Foreman, N., Gore, A., *et al.* (2020) Utility of Circulating Tumor DNA for Detection and Monitoring of Endometrial Cancer Recurrence and Progression. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 2231. <https://doi.org/10.3390/cancers12082231>