

子宫内膜癌保育治疗前后病理评估 专家共识

中华医学会妇产科分会病理学组 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病病理学组(协作组) 中国研究型医院学会超微与分子病理学分会妇儿学组

执笔人:张晓波(北京大学人民医院病理科,北京 100044);沈丹华(北京大学人民医院病理科,北京 100044)

通信作者:沈丹华(北京大学人民医院病理科,北京 100044),Email:shenpath59@163.com

【摘要】 子宫内膜癌发病率逐年增高,患者有年轻化趋势。多数患者有强烈的保留生育功能的愿望,因而保留生育治疗备受关注。孕激素治疗前及治疗后的子宫内膜病理变化具有复杂性及多样性,如何进行评估很少被关注,且没有相关及系统的诊断规范,各家医院报告的方式及用词不统一,缺乏对于子宫内膜癌及癌前病变孕激素治疗前后变化连续、精准的评估信息。参考国内外研究进展,在广泛征求专家意见的基础上制定本共识,初步提出子宫内膜癌应用孕激素治疗前后病理评估诊断共识,旨在为临床子宫内膜癌保育治疗提供规范统一的病理评价系统。

Expert consensus on pathological evaluation of endometrial carcinomas before and after conservation therapy

Committee on Pathology, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology; Committee on Female Reproductive System Disease, Chinese Society of Pathology; Department of Gynecology and Pediatrics, Ultramicro and Molecular Pathology Branch, Chinese Research Hospital Society

Corresponding author: Shen Danhua (Department of Pathology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China);Email: shenpath59@163.com

子宫内膜癌是常见的妇科肿瘤之一。2020 年全球癌症统计显示,子宫体癌是人类第六大高发的癌症,近年来我国子宫内膜癌发病率呈逐年上升趋势,且有年轻化趋势^[1]。文献报道 40 岁以下的子宫内膜癌发病率为 7.0%~11.4%^[2],部分为未生育女性^[3],多数患者有强烈的保留生育功能的愿望,因而保留生育治疗备受关注。

对于子宫内膜癌的保育治疗,目前首选大剂量孕激素类药物^[4]。治疗期间,需要每 3 个月获取子宫内膜组织进行病理评估,因而会有多次病理活检。而现有的子宫内膜病理诊断中缺乏孕激素治

疗前后变化连续、精准的评估方案,因而,有必要在国内制定子宫内膜癌保育治疗前后病理诊断共识,以便为临床治疗提供一系列动态性,规范统一的病理评价系统。本共识结合以北京大学人民医院为首的多家医院积累的相关诊断经验,提出子宫内膜癌孕激素治疗前后病理评估诊断方案,旨在为子宫内膜癌保育治疗规范诊断提供指导性建议。

一、保留生育功能治疗前评估

对于准备实施保留生育功能治疗的患者,治疗前需要进行包括临床、影像学、病理及分子遗传学等多学科的综合评估。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220322-00212

收稿日期 2022-03-22 本文编辑 于雅丽

引用本文:中华医学会妇产科分会病理学组 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病病理学组(协作组),中国研究型医院学会超微与分子病理学分会妇儿学组. 子宫内膜癌保育治疗前后病理评估专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(11): 1110-1114. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220322-00212.



(一) 临床适应证的选择

2021 年第 3 版《美国国立综合癌症网络(NCCN)子宫肿瘤临床实践指南》提出患者需满足以下条件:(1)诊刮证实是分化良好(G1 级)子宫内膜样腺癌;(2)磁共振成像(MRI)或超声检查显示病变仅局限于子宫内膜;(3)影像学检查时未见可疑或转移性疾病;(4)无药物治疗或妊娠的禁忌证;(5)患者应被告知保留生育能力的选择不是治疗子宫内膜癌的标准治疗方法^[5]。2019 年 7 月中国研究型医院学会妇产科专业委员会发布了我国《早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识》^[4],对于适合保育治疗的诊断标准更加细化。针对年轻患者子宫内膜癌患者发病率升高的趋势,一些国内外学者建议放宽子宫内膜癌保育治疗指征,提出部分 G2、G3 级的子宫内膜样癌患者可尝试进行保育治疗^[6]。对于有浅肌层浸润的可尝试保育治疗^[7],但对于肌层浸润深度的具体标准仍需进一步研究。

(二) 治疗前病理学评估

1. 组织病理学诊断:治疗前准确的病理评估对于筛选合适的患者以及评估治疗后疗效极为重要,故需获取足够量的组织标本,用于病理形态、免疫组织化学染色及必要的分子分型检测。当获取到足够量的子宫内膜应及时用 3.7% 中性甲醛固定后送病理科。病理诊断参照第 5 版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类^[8]子宫内膜样癌及非典型增生的诊断标准,明确是子宫内膜样癌或是癌前病变(子宫内膜非典型增生/子宫内膜上皮内瘤变)。病理学分级采用第 5 版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类^[8],标准为:G1 级,即肿瘤中非鳞状上皮化生的实性区域 $\leq 5\%$;G2 级,肿瘤中非鳞状上皮化生的实性区域为 5%~50%;G3 级,肿瘤中实性区域 $> 50\%$ 。如果 $> 50\%$ 的肿瘤细胞有重度异型性,组织学则相应提升一级。对于有强烈保育治疗愿望的子宫内膜癌患者,出现浅肌层浸润,仍可尝试保育治疗,此时精准的评估至关重要,四川大学华西第二医院结合自己的经验提出可在治疗前结合 MRI 以及宫腔镜下定位肌层切除活检,明确是否存在肌层浸润^[9]。病理医师应准确测量宫腔镜切除标本中肌层的厚度、是否有肌层浸润以及浸润的确切深度,以供临床参考,并且可与影像学检查结果对比评估其诊断效能。由于正常内膜与肌层交界处是不规则的,基底层的子宫内膜腺体可以伸入肌层中,对于判断是否有肌壁浸润应格外严格,通常是测量最近的正常内膜肌层交界处到癌浸润最深部之间的距离。

2. 免疫组织化学染色评估:孕激素治疗前的病理评估除了组织病理学特征,必要时可进行免疫组织化学染色,包括雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、p53、PTEN、PAX2、MLH1、PMS2、MSH2 及 MSH6 等,以上抗体的免疫组织化学染色结果是子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生的诊断、治疗及预后重要的依据,可为保育治疗提供指导。(1)ER、PR 是子宫内膜癌诊断中最常用的免疫组织化学指标,与 p53 联合应用对于鉴别子宫内膜样癌与浆液性癌有帮助,并且具有一定的预后评估价值。研究表明 ER、PR 表达减少或缺失与肌层浸润、更高的国际妇产科联盟(FIGO)分期、盆腔淋巴结的转移及复发等相关^[10]。其中 PR 的表达水平对孕激素治疗反应具有较明显的预后评估作用,且准确性较高^[11]。评估时应注明阳性百分比以及染色强度。(2)p53 基因发生突变时,可出现异常蛋白表达,免疫组织化学染色可显示肿瘤细胞核弥漫强阳性,表达也可以呈全阴性表达,此外,在细胞质出现 p53 阳性表达,也是一种异常表达形式,报告时书写应该规范,注明阳性百分比,染色强度及阳性定位区域以及是突变型还是野生型表达。(3)错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白 4 项(MSH2、MSH6、MLH1、PMS2):MMR 蛋白 4 项中的 1 项或 2 项表达缺失见于 30% 左右的子宫内膜样癌,包括 MMR 基因胚系突变(Lynch 综合征)、体细胞突变和启动子甲基化所致的 MMR 蛋白表达缺失,2020 年 NCCN^[12]及第 5 版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类,对于子宫内膜癌分子分型诊断流程中可以采用免疫组织化学单克隆抗体检测肿瘤中的 MMR 蛋白表达情况,筛选错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)型子宫内膜癌。(4)PTEN 与 PAX2:PTEN 是一种负调控 PI3K/AKT/mTOR 通路的肿瘤抑制因子,PTEN 基因缺失突变被认为是子宫内膜样癌及非典型增生发展的早期事件,而 PAX2 称为同源配对盒基因,是通过调节细胞增殖、存活和凋亡参与多种癌症的致癌过程。PTEN 和 PAX2 在子宫内膜样癌和子宫内膜非典型增生中常表达缺失,对于诊断困难的病例具有一定的辅助诊断作用^[13],近年研究还发现 PTEN 和 PAX2 对于后续疗效的判断也有意义^[13],因而对于有条件的单位建议纳入到常规检测标记中。

3. 分子分型:子宫内膜癌的分子分型是近年来子宫内膜癌研究的主要进展,2021 年 NCCN 指南及第 5 版 WHO 女性生殖系统肿瘤分类都提到了子宫

内膜癌分子分型^[8]。具有条件的医院,应将其检测纳入到子宫内膜保育治疗的评估中,这样可对于早期子宫内膜癌患者尽早完成风险分层,更精确地评估患者的预后,有助于临床治疗方案的精准实施。2013年,癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)项目对373例子官内膜癌进行整合性基因组分析,根据不同的临床病理和分子特征将子宫内膜癌分为4个分子亚型,即DNA聚合酶 ϵ (DNA polymerase epsilon, POLE)突变型、微卫星不稳定型(microsatellite instability, MSI)、低拷贝数变异型、高拷贝数型^[14]。其中低拷贝数变异型为p53野生型子宫内膜癌,可能是内分泌治疗最大的获益者^[15]。POLE突变型表现出极佳的预后,提示该亚型肿瘤进展的风险较低,故该分子亚型适合保守治疗^[16]。对于MMR基因功能缺陷的子宫内膜癌患者,应当进一步检测是否为Lynch综合征,如果是Lynch综合征,应根据年龄和MMR基因的胚系突变情况进一步甄别是否能进行保守治疗。对于p53突变型子宫内膜癌患者,不适宜保守治疗,推荐进行标准的分期手术+辅助治疗^[15]。第5版WHO女性生殖系统肿瘤分类基本参照TCGA项目中的子宫内膜样癌分子分型,将子宫内膜样癌分为4个亚型,即POLE超突变型、错配修复缺陷型、p53突变型以及无特殊分子改变型(non-specific molecular profile, NSMP)^[8]。检测流程:可先行检测POLE基因突变情况,对于无POLE突变的病例可先行免疫组织化学染色检测MMR蛋白表达以及p53蛋白表达情况,对于2项免疫检测具有异常的病例,再进一步采用分子检测MMR基因及p53基因突变情况,依据结果确定最终分子分型。其应用能更精确地评估患者的预后,对于分子分型提示预后不良的病例,即使是G1也不适于保育治疗,而某些分子分型预后好的病例,如POLE超突变型,即使是G2或G3,也可尝试保育治疗。

二、孕激素治疗后的组织病理学评估

(一)孕激素治疗后基本的组织病理形态改变

应用孕激素治疗子宫内膜样癌,旨在通过对下丘脑-垂体-卵巢轴的负反馈,抑制垂体分泌促卵泡激素(FSH),减少雌激素的产生,阻止子宫内膜过度增生。孕激素作用于子宫内膜的效力与持续时间是影响子宫内膜形态变化的主要因素。进行评估时建议重点观察以下5个病理形态改变^[17]:

1. 结构变化:腺体的拥挤程度及复杂性有所减轻、原来的复杂乳头、筛状融合的结构完全或部分

消失,局灶可有乳头状、筛状结构,或腺腔仍呈不规则扩张。

2. 腺体变化:主要呈分泌性表现,管腔狭小,变圆,规则,腺上皮由复层变成单层。上皮间质比例明显降低。

3. 细胞变化:细胞体积变小,核质比明显减少、细胞核异型性减轻,核膜变规则、核染色质细腻、核仁不明显、核分裂象减少或消失。

4. 化生性改变:孕激素治疗后大多数病例会出现一种或几种化生性改变,其中最常见的是嗜酸性化生,出现微小乳头样结构,类似于输卵管改变,但缺乏纤毛,呈立方或柱状上皮,胞质丰富呈嗜酸红染,细胞较一致,也可有一定程度的异型性,但通常为退行性改变。其次是鳞状上皮化生,见于约40%的病例,主要累及子宫内膜腺体,其细胞质丰富红染,可突向腺腔内,也可相互融合,细胞分化类似正常鳞状上皮的中表层,可出现角化,呈片状或巢状分布,细胞膜清晰,可见细胞间桥,细胞缺乏异型性,常常形成桑葚小体,治疗后也易见,可结合周围内膜的形态变化区分,必要时可辅以免疫组织化学染色(CD10, p63等)^[18]。再次是透明细胞改变,也称分泌细胞改变,表现为细胞质透明,富含糖原及少量黏液,细胞异型性不明显。最后是黏液化生,是指子宫内膜腺上皮被富于细胞内黏液的上皮所取代,大多表现为宫颈管型黏液上皮,其黏液化生的细胞可伴有增生,此时会增加诊断难度。有时几种化生可同时出现,正确认识这些化生性变化,避免将治疗后改变误认为是残留的癌或非典型增生病变。

5. 间质变化:孕激素对内膜腺上皮与间质灵敏度不同腺上皮较早出现萎缩的改变,而间质则往往经历较长时间的蜕膜化后才表现出萎缩性形态。且变化常不同步,表现为部分区域呈蜕膜样变或疏松水肿,如激素治疗时间长,甚至可出现间质纤维化,类似于绝经期内膜。

(二)孕激素治疗后疗效的病理评估

由于孕激素治疗引起的子宫内膜变化较为复杂,如何来评定疗效,目前国内外都没有统一的标准,主要是参照2007年Wheeler等^[19]提出的评估方案,常用的评估术语包括:(1)完全缓解;(2)消退;(3)持续;(4)疾病进展;(5)复发。Mentrikoski等^[20]认为在治疗后腺体结构的异常,如筛状结构或复杂结构经常保留,认为此种情况并不意味着疾病的进展,而是孕激素治疗后的特征改变。如有可能,应



分别报告病变中细胞与结构的改变情况。郑文新教授总结 10 余年经验,提出采取更为客观的形态评估方式^[13],将孕激素治疗子宫内膜癌/子宫内膜非典型增生后的改变分为完全反应、部分反应以及无反应 3 个类别,并建议在评估时结合 PAX2 及 PTEN 表达情况,确定病变是否完全消失。

综合以上的评估方法,并结合北京大学人民医院近年积累的诊断经验,本共识推荐采用诊断术语为:(1)完全缓解(complete resolution, CR):非典型增生或癌组织病变腺体全部消失,代之以扁平、立方小腺体、间质蜕膜样变或纤维化(图 1)。(2)部分缓解(partial resolution, PR):病变介于完全缓解和无反应之间,病变程度减轻,但仍有异型腺体成分,腺体结构及细胞异型程度较之前减轻,如治疗前是子宫内膜样癌,治疗后仅为非典型增生病变,或治疗后病变范围明显缩小,可伴或不伴有间质反应。为了更为精准及动态评估,对于这组病变可以采用百分比描述病变状态:以完全反应区域、部分反应区域以及无反应区域所占样本百分比的形式描述其状态。如完全反应区域(%),部分反应区域(%),无反应区域(%)。通过多次活检病理变化的对比,可以为临床医师提供子宫内膜病变治疗后的动态变化信息(图 2)。(3)无反应(not respond, NR)或疾病持续(persistence):病变与治疗前相比较无变化(包括腺体结构及细胞异型程度),或仍有明确癌灶存在或非典型增生病变范围无减少(图 3)。(4)疾病进展(progression):非典型增生进展为癌或癌组织分级上升,高分化(G1 级)癌进展为中(G2 级)或低分化(G3 级)癌,或出现 p53 突变

(图 4)。(5)疾病复发(recurrence):完全缓解后,再次出现子宫内膜非典型增生或子宫内膜样癌病灶。

本方案与之前的评估术语相比,增加了具体的量化指标;几种病变类型之间的病理形态改变不再交叉重叠;对于诊断中最为困难的是部分缓解,此时会呈现多种镜下表现,诊断时需与治疗前每次的切片进行对比,并尽可能详尽表述病变的表现,对部分缓解的病例首次提出报告缓解的百分比,动态的描述治疗的变化,并在病理报告中注明治疗反应的动态变化,向临床医师传达对治疗反应的渐进过程。另外,对诊断有困难的病例,可结合 ER、PR、PTEN 及 PAX2 表达情况综合考虑。

(三)病理诊断中需注意的一些问题

虽然国内外对于子宫内膜癌/子宫内膜非典型增生的孕激素治疗效应,尚无统一的诊断标准,但孕激素治疗后子宫内膜组织形态变化的病理诊断,依然是评估患者预后的最可靠的依据。需强调的是不能仅根据一次子宫内膜活检的表现来进行保育治疗后的评估。评估需结合临床病史,对比治疗前及治疗后多次活检的病理切片才能完成。为此应注意下列问题:(1)阅片前:了解临床病史、既往的病理诊断和孕激素治疗过程及其反应。(2)阅片过程:重点观察腺上皮的形态,首先结构是否异常,是否存在腺体融合、筛状或乳头状等复杂结构。其次是细胞的异型程度,主要特征包括核染色质的粗细与分布,核膜的厚薄、是否规则,是否有核仁。最后还需观察间质是否有激素引起的改变,并加以描述。(3)阅片后:综合分析保育过程中子宫内膜变化的结果,结合临床资料,对孕激素治疗前后的病理

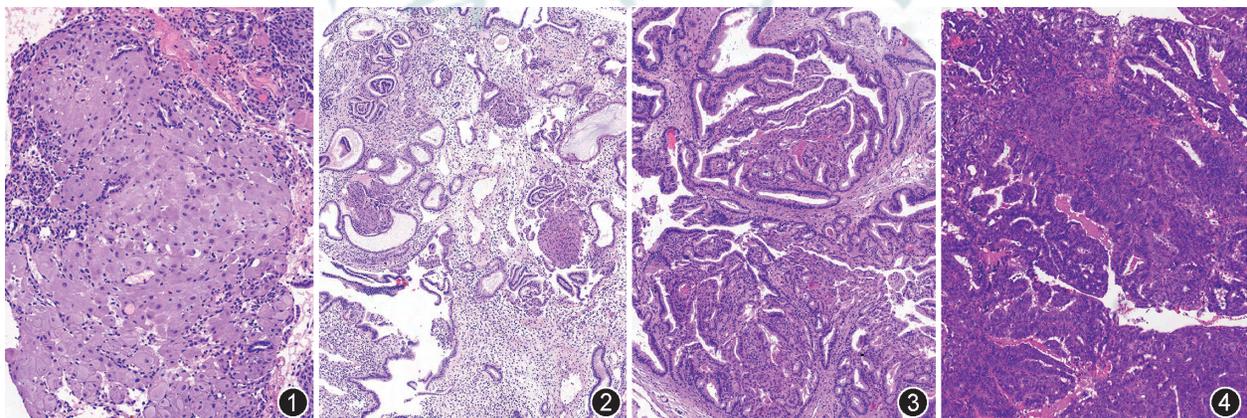


图 1 疾病完全缓解,腺体萎缩,间质伴广泛蜕膜样变 HE 中倍放大 图 2 部分缓解,腺体数量较少,局灶可见萎缩小腺体成分,部分区域仍可见腺体密集增生,伴有鳞状化生,间质疏松水肿,局灶伴蜕膜样变 HE 低倍放大 图 3 病变持续,孕激素治疗后,腺体结构排列紊乱,腺腔内乳头及筛状结构仍存在,部分腺上皮变扁平,间质疏松水肿,局灶伴蜕膜样变 HE 低倍放大 图 4 病变进展,该例原为子宫内膜非典型增生,治疗后病变进展为子宫内膜样癌 HE 低倍放大

形态进行动态分析。对于每次子宫内膜活检的切片,依次按照治疗前、治疗后的时间顺序分别进行评估,最后为保育治疗患者作出尽可能详细、精准的疗效评估^[21]。

参与撰写共识的专家(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):北京大学第三医院(刘从容);北京大学第一医院(董颖);北京大学人民医院(沈丹华、张晓波);东南大学附属中大医院(张丽华);复旦大学附属妇产科医院(宁燕);甘肃省妇幼保健院(石清芳);甘肃省人民医院(王金穗);贵阳市妇幼保健院(李惠);湖北省肿瘤医院(邓云特);吉林大学第二医院(高洪文);江西省妇幼保健院(于晓红);解放军总医院第七医学中心(刘爱军);空军军医大学第一附属医院(张静);青岛大学附属医院(蒋艳霞);山东大学齐鲁医院(李丽);山西医科大学第二附属医院(王晨);山西医科大学第一附属医院(路喜安);上海市第一妇婴医院(朱慧庭);上海市国际和平妇幼保健院(张慧娟);四川大学华西第二医院(杨开选);天津中心妇产医院(申彦);香港大学深圳医院(张雅贤);浙江大学附属妇产科医院(陈晓端);浙江省绍兴市妇幼保健院(包磊);中国医科大学附属第一医院(姜彦多);中国医科大学附属盛京医院(杨向红);中国医学科学院肿瘤医院(张询)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Wang Y, Yang JX. Fertility-preserving treatment in women with early endometrial cancer: the Chinese experience[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 6803-6813. DOI: 10.2147/CMAR.S188087.

[2] Lucchini SM, Esteban A, Nigra MA, et al. Updates on conservative management of endometrial cancer in patients younger than 45 years[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(3):802-809. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.017.

[3] Garzon S, Uccella S, Zorzato PC, et al. Fertility-sparing management for endometrial cancer: review of the literature[J]. *Minerva Med*, 2021, 112(1): 55-69. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.07072-X.

[4] 中国研究型医院学会妇产科专业委员会. 早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(4): 369-373. DOI: 10.13390/j. issn. 1672-1861. 2019.04.025.

[5] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN guidelines@ insights: uterine neoplasms, version 3.2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(8):888-895. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0038.

[6] Hwang JY, Kim DH, Bae HS, et al. Combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system treatment for women with grade 2 stage IA endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(4): 738-742. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000927.

[7] Casadio P, Guasina F, Paradisi R, et al. Fertility-sparing treatment of endometrial cancer with initial infiltration of myometrium by resectoscopic surgery: a pilot study[J]. *Oncologist*, 2018, 23(4): 478-480. DOI: 10.1634/

theoncologist.2017-0285.

[8] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours. Uterinecorpus tumours[M]. 5th ed. LARC Press, 2020:24-459.

[9] 杨开选,唐霄. 子宫内膜癌保留生育功能的精准病理学评估和评价[J]. *实用妇产科杂志*, 2021, 37(7):495-497.

[10] Guan J, Xie L, Luo X, et al. The prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in grade I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma: hormone receptors in risk stratification[J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(1):e13. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e13.

[11] Raffone A, Travaglio A, Saccone G, et al. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(8):976-987. DOI: 10.1111/aogs.13586.

[12] Nadeem R. Uterine neoplasms, Version 2. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[EB/OL]. (2020-10-20) [2020-12-06]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>.

[13] Chen H, Lucas E, Strickland AL, et al. Specific biomarker expression patterns in the diagnosis of residual and recurrent endometrial precancers after progestin treatment: a longitudinal study[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(10): 1429-1439. DOI: 10.1097/PAS. 0000000000001537.

[14] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. *Nature*, 2013, 497(7447): 67-73. DOI: 10.1038/nature12113.

[15] 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. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.098.

[16] He Y, Wang T, Li N, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic value of POLE mutations in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(8): e19281. DOI: 10.1097/MD.00000000000019281.

[17] 郑文新,沈丹华,郭东辉. 妇产科病理学[M].北京:科学出版社,2013:371-376.

[18] Chiarelli S, Buriticá C, Litta P, et al. An immunohistochemical study of morules in endometrioid lesions of the female genital tract: CD10 is a characteristic marker of morular metaplasia[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(14 Pt 1): 4251-4256. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0398.

[19] Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(7): 988-998. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31802d68ce.

[20] Mentrikoski MJ, Shah AA, Hanley KZ, et al. Assessing endometrial hyperplasia and carcinoma treated with progestin therapy[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(4): 524-534. DOI: 10.1309/AJCPM2TSDDF1MHBZ.

[21] 郭东辉,李灵敏,张慧娟,等. 子宫内膜样癌及癌前病变孕激素治疗后的病理评估及其临床意义[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(3): 216-220. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2015.03.018.