

DOI: 10.19538/j.fk.2023010115

Lynch综合征相关性子宫内膜癌筛查与防治 中国专家共识(2023年版)

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组
中国初级卫生保健基金会妇科肿瘤专业委员会

关键词: Lynch综合征; 子宫内膜癌; 筛查; 防治; 专家共识

Keywords: Lynch syndrome; endometrial cancer; screen; prevention and treatment; expert consensus

中图分类号: R737.3 **文献标志码:** A

1 背景

Lynch综合征(Lynch syndrome, LS)又称遗传性非息肉性结直肠癌(Hereditary non-polyposis colon cancer, HNPCC),是一种常染色体显性遗传性疾病,是人类最常见的遗传性癌症易感综合征之一。1913年,美国病理学家Warthin通过收集大量的临床病理资料发现了第一个遗传性肿瘤家系“G家族”并绘制出遗传家系图谱,显示该家族成员易患胃肠道肿瘤和子宫肿瘤^[1]。1966年,Lynch等^[2]报道了两个类似肿瘤家族(N和M家族),其家族成员罹患的癌种与Warthin报道的G家族惊人地相似,该研究从遗传学角度上对这些家系进行了调查和分析,将这种不同于家族性腺瘤息肉病的遗传性癌家族称为“癌家族综合征”。1984年,该综合征以Lynch命名。2010年后,国际上正式停用HNPCC名称,统一使用Lynch syndrome(林奇综合征),以纪念Lynch为发现这类癌症家族综合征的贡献,同时强调了LS相关癌症谱系广泛、不仅仅局限于结直肠癌。LS通常是由DNA错配修复(mismatch repair, MMR)基因*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*中的1个或多个基因胚系突变所引起,是遗传性结直肠癌最常见的病因。此外,MMR基因突变会导致机体罹患其他癌症的易感性增加,包括子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)、卵巢癌、尿路上皮癌、胃癌、胰腺癌、胆管癌、皮肤癌和脑胶质瘤等^[3]。EC是女性LS最常见的肠外肿瘤,也是LS的前哨癌。但在目前临床诊治中对EC与LS的联系认知尚不够深入,存在以下问题:(1)新诊断的EC患者是散发性EC,还是遗传相关的,如Lynch综合征相关性子宫内膜癌(Lynch syndrome-associated endometrial cancer, LS-EC)患者?(2)如何在LS患者中通过规

范筛查尽早发现EC?(3)LS-EC患者的临床病理特征、治疗方式与散发性EC有何异同? 深入理解这些问题对LS和EC患者的遗传咨询、预防与诊治方面都有着重要的作用。目前,在临床工作中LS-EC患者的筛查、诊断及治疗尚未得到充分的重视,早期识别LS-EC可以通过增加监测和采取干预措施来预防后续恶性肿瘤的发生,并降低其癌症相关的发病率和死亡率。为此,中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组联合中国初级卫生保健基金会妇科肿瘤专业委员会组织国内妇科肿瘤学、病理学、分子生物学等多学科专家共同讨论并制订本专家共识,以期指导临床对LS-EC的筛查、临床诊断及治疗,为改善此类患者的预后提供可参考的依据。

2 本共识适用人群

本共识主要适用于以下两类人群:(1)所有新诊断的EC患者。(2)已确诊的LS患者。

3 LS-EC的发病机制与诊断

3.1 发病机制 MMR基因是人体的一组遗传易感基因,可以识别和修复人体DNA复制过程中整合错误的核苷酸,其表达产物为双蛋白异二聚体复合物,如:*MSH2*和*MSH6*、*MLH1*和*PMS2*二聚体。MMR功能异常是由基因突变引起一定的表型变异和微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)导致,从而促进癌症的发生。LS主要是由MMR基因的胚系突变引起的,其中*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*突变导致EC的累积发生率分别为34%、51%、49%和24%^[4]。此外,有研究表明*EPCAM*基因缺失可导致*MSH2*启动子高度甲基化,从而引起*MSH2*基因沉默,也可导致LS的发生。与散发性EC发病机制不同,LS-EC为非雌激素依赖性肿瘤,高达60%的LS女性患者首先出现EC的临床表现,故在LS中EC可视为“前哨癌”^[3],且占全部EC的2%~6%^[5],其终生患EC的可能性大于结直肠癌^[3],严重危害女性生命与健康

通讯作者:张国楠,电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院,四川 成都 610041,电子信箱:zhanggn@hotmail.com; 向阳,中国医学科学院北京协和医院,北京 100730,电子信箱:xiangy@pumch.cn; 狄文,上海交通大学医学院附属仁济医院,上海 200127,电子信箱:diwen163@163.com

康。

据报道,70%~90%的LS病例可归因于 *MSH2* 或 *MLH1* 的突变,10%~30%的LS病例归因于 *PMS2* 和 *MSH6* 突变^[6]。极小比例的LS病例(约3%)可能归因于 *EPCAM* 基因的突变,该基因在细胞增殖、信号传递以及细胞黏附中起作用。*EPCAM* 基因的改变可能会导致 *MSH2* 启动子甲基化,进而抑制 *MSH2* 的表达,产生类似于 *MSH2* 突变的表型^[7]。在EC中,*MLH1* 和 *MSH2* 的突变频率分别为24%~40%及50%~66%^[3]。*MSH2* 突变是LS-EC中最常见的MMR突变类型^[8-9]。而具有 *PMS2* 突变的个体发生LS相关肿瘤的风险较低,特别是罹患结直肠癌和女性恶性生殖道肿瘤的风险^[6]。据研究报道,EC中 *PMS2* 的MMR突变频率低于5%^[3]。尽管 *MSH6* 基因发生突变的概率低于 *MSH2*,但 *MSH6* 突变的个体发生EC的风险却显著增高^[3,6,8,10]。

3.2 诊断及流程 LS-EC的诊断须满足的条件与流程:(1)EC经病理组织学确诊。(2)肿瘤组织中进行免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色初筛检测MMR蛋白表达情况(*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2* 这4种蛋白中存在1种或多种蛋白缺失)或MSI检测。(3)对存在MMR蛋白 *MLH1* 缺失的患者进行甲基化检测,排除 *MLH1* 启动子高度甲基化的患者。(4)在IHC初筛或MSI检测的基础上,对患者血液标本行MMR基因胚系突变检测,以明确LS诊断。

推荐意见:(1)Lynch综合征相关性子宫内膜癌由MMR基因 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 及 *EPCAM* 的致病性胚系突变引起,其患EC的风险与MMR突变基因的类型相关,*MSH2* 突变是LS-EC中最常见的MMR突变类型,*MSH6* 突变发生EC的终生风险显著增高,而 *PMS2* 突变发生EC的终生风险相对较低(但仍高于普通人群)。(2)诊断LS-EC的流程:病理学确诊的任何类型的子宫内膜癌、肿瘤组织IHC初筛染色检测存在MMR蛋白缺失或存在微卫星高度不稳定型(MSI-H)、*MLH1* 甲基化检测以及血液MMR基因的致病性胚系突变检测。

4 LS-EC的临床和病理特征

4.1 临床特征 LS-EC患者临床特征主要包括:(1)很少表现出雌激素依赖性肿瘤的临床特征,患者多无雌激素刺激症状与体征,伴或不伴不规则阴道流血,大多数无肥胖、多囊卵巢综合征、外源性雌激素使用及糖尿病等病史,确诊EC前多无癌前病变的表现(如子宫内膜单纯性或复杂性增生伴不典型增生)。(2)LS-EC患者发病年龄较年轻,通常较散发性EC患者小10岁。在年龄<50岁的EC患者中,LS患病率约为11%^[11],平均发病年龄为46.4岁^[12-14],而散发性EC平均发病年龄多>50岁。此外,不同MMR基因突变,其EC发病年龄也存在差异。*MSH6* 基因突变患者诊断为EC的年龄晚于 *MSH2* 或 *MLH1* 基因突变患者。其中,*MLH1* 和 *MSH2* 基因突变患者中EC发病年龄为39~49.5岁,而 *MSH6* 基因突变患者EC发病年龄为50.6~59.5岁^[15],发病年龄的

不同为制定个体化预防措施提供了依据。(3)LS-EC患者较散发性EC患者体重指数(body mass index, BMI)偏低。研究发现LS-EC病例的中位BMI为27.6,明显低于散发性病例的中位BMI 37.5, BMI>30时预测LS的敏感度和特异度分别为56%和65%^[16]。

部分LS相关肿瘤患者既不出现 *MLH1* 启动子高度甲基化,也没有MMR基因的胚系突变,但却出现了MMR缺陷,其临床特征与LS相似,这种类似LS,但又不能归为LS的疾病,称为林奇样综合征(lynch-like syndrome, LLS)^[17]。

4.2 病理特征 (1)LS-EC的肿瘤病变好发于子宫体下段(lower uterine segment, LUS)^[18-19],但一般不累及子宫颈内口。(2)LS-EC的组织学类型更为多样化,包括子宫内膜样癌和非子宫内膜样癌组织学类型(如透明细胞癌、浆液性子宫内膜癌、未分化癌和癌肉瘤)^[9,20-21],其中子宫内膜样腺癌最为常见。但 *MSH2* 基因突变的患者则更多的表现出非子宫内膜样腺癌的组织学特征,如透明细胞癌、浆液性乳头状癌或恶性中胚叶混合瘤^[21]。镜下癌细胞呈髓样生长,癌周有密集的淋巴细胞和大量的肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)。IHC染色存在MMR蛋白表达缺失。(3)LS-EC较散发性子宫内膜癌更易发生淋巴脉管间隙浸润。(4)LS女性患者中EC和卵巢癌可同时出现,卵巢癌的最常见的病理类型是子宫内膜样腺癌或透明细胞癌。(5)由于子宫体下段的黏膜较上段黏膜薄,因此,LUS对激素刺激的反应较差。LUS受累与无进展生存期或复发率无关^[22],但LUS受累的病例淋巴结转移率较高^[23]。目前尚不能证实LUS肿瘤更具有侵袭性的特征。

推荐意见:Lynch综合征相关性子宫内膜癌的发病年龄较散发性子宫内膜癌患者年轻, BMI 偏低,无雌激素相关刺激症状与体征,更易发生淋巴脉管间隙浸润,病理组织学表现呈多样化,包括子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌及其他高度恶性肿瘤,但以子宫内膜样腺癌最为多见。子宫体下段为癌灶好发部位,但很少累及子宫颈。组织学上癌细胞呈髓样生长、TILs增多, IHC染色存在MMR蛋白表达缺失。

5 LS-EC的筛查建议

LS中对相关结直肠癌的筛查策略目前已经有了深入的研究。然而,对LS-EC的筛查策略、年龄阈值或成本效益尚未达成共识,仍存在争议^[24-25]。因此,早期识别LS-EC,对于预防患者发生其他相关肿瘤,提高患者的生存率具有重要意义。此外,LS家族成员也可尽早进行基因检测,预防LS相关肿瘤的发生。

5.1 临床筛查标准 LS临床筛查方法系基于个体和家族癌症史的临床诊断标准,包括阿姆斯特丹(Amsterdam) II临床标准^[26]、修订后的贝塞斯达(Bethesda)指南^[27]和美国妇科肿瘤学会(Society of Gynecologic Oncology, SGO)标准^[28]。这些临床筛查标准主要是根据肿瘤患者的家族史、

个人病史和临床病理特征建立的,在常规临床实践中,由于家庭规模较小而缺乏全面的家族史评估,可能降低临床标准的实际应用效果。以临床诊断标准在EC患者中筛查LS可能造成漏诊和误诊,因此临床上不能单纯依据年龄和临床病理特征选择性地筛查LS^[29]。根据上述标准,结合2022年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[30],建议在条件允许时对所有新诊断为EC的患者都应进行LS筛查,尤其是:(1)诊断年龄≤60岁的所有类型的EC患者。(2)>60岁的子宫内腺癌,但无肥胖、糖尿病、多囊卵巢综合征或雌激素刺激症状的患者。(3)癌灶位于子宫体下段者。(4)同时患有子宫内腺癌和卵巢癌,尤其是卵巢子宫内腺癌或透明细胞癌的患者。(5)具有LS相关肿瘤及癌前病变史,尤其是家族中有年轻LS相关肿瘤患者。(6)病理学检查强烈提示LS相关癌症。

5.2 免疫组织化学(IHC)及MLH1甲基化检测 IHC检测肿瘤组织中4种MMR蛋白的表达是筛查LS-EC最简便易行且经济的方法,若MLH1、MSH2、MSH6、PMS2蛋白表达均阳性,一般为散发性EC。若IHC提示MLH1、MSH2、MSH6和PMS2中的1种或多种蛋白缺失,则可疑为LS。据报道,80%的MLH1及PMS2蛋白缺失的患者是*MLH1*启动子甲基化引起,在约15%~20%的散发性结直肠癌和EC中,由于*MLH1*基因启动子的表观遗传甲基化而导致*MLH1* IHC丢失^[31-33]。由于MLH1与PMS2蛋白、MSH2与MSH6蛋白分别配对形成复合物发挥错配修复功能,因此*MLH1*基因突变或甲基化通常会导致MLH1和PMS2蛋白缺失,而PMS2突变通常只与PMS2蛋白缺失有关。因此,当MLH1伴或不伴PMS2表达异常时,需进一步行*MLH1*的启动子甲基化检测以除外散发性EC。*BRAF*突变在散发性EC中极为罕见,不建议将*BRAF*突变检测用于评估疑似LS患者^[33-34]。

5.3 微卫星不稳定(MSI)检测 目前主要采用聚合酶链式反应(PCR)对肿瘤组织DNA进行检测,二代测序(NGS)法也可选择。1997年美国国家癌症研究所提出由3个双核苷酸重复序列(D2S123、D5S346、D17S250)和2个单核苷酸重复序列(BAT26、BAT25)等5个微卫星位点作为MSI突变的标准检测。若5个位点均未检测到不稳定,则肿瘤为微卫星稳定型(microsatellite stability, MSS);若1个微卫星位点出现不稳定,则为微卫星低度不稳定型(MSI-L),若≥2个微卫星位点出现不稳定,则为微卫星高度不稳定型(MSI-H)^[35]。与MSI比较,MMR IHC的优势在于可初步识别具有缺陷的MMR基因,从而对目标基因进行有效的突变分析。而MSI检测对LS的诊断没有特异性,MSI-H可能同时发生在胚系和体系MMR基因缺陷中。在因*MSH6*基因突变导致的LS-EC患者中,其MSI检测常表现为MSI-L或MSS。因此,MSI检测在识别*MSH6*突变相关LS方面的预测价值

较低,此外,由于MSI检测较IHC检测MMR蛋白的价格昂贵,主张将IHC检测MMR蛋白表达情况及进一步的*MLH1*基因甲基化检测作为初步筛查LS-EC的方法^[36]。研究认为MSI与IHC检测对于LS-EC初筛的一致性高达88%~95%^[37-38],但IHC检测MMR蛋白表达情况受到不同观察者之间差异性的限制,当蛋白表达为弱阳性和异质时,则很难作出诊断^[39],高达10%的病例由于MMR蛋白的异质性表达,导致最终难以准确评估^[40]。因此,建议在以下情况时行MSI检测:(1)IHC检测结果不明确。(2)IHC检测无MMR蛋白缺失,但临床高度怀疑为LS。若发现MSI-H,则建议行MMR基因胚系检测。

对于有条件的医疗机构,可推荐对所有新诊断的EC患者进行肿瘤组织的4种MMR蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)IHC或MSI检测来进行初筛,其中前者为基本推荐;后者为可选推荐,根据具体情况及患者意愿选择性开展检测工作。

5.4 MMR基因胚系检测 DNA测序检测*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*的胚系突变是诊断LS的金标准。MMR基因胚系检测是LS检测最精确的检查方法,目前主要抽取患者外周血进行DNA二代测序法检测。需要注意的是:(1)无论是否符合LS临床诊断标准,一旦确认存在有MMR基因的胚系致病性突变,则诊断为LS。(2)因胚系突变导致LS相关结直肠癌及EC的患者占有结直肠癌及EC患者的比例不足5%,且NGS检测费用昂贵,因此,对所有诊断为结直肠癌或EC的患者进行NGS检测不是一种经济有效的选择^[41-42],在无目标人群中,临床难以广泛应用。(3)MLH1单独或MLH1和PMS2 IHC检测呈阴性染色且*MLH1*启动子甲基化检测为正常的患者以及PMS2、MSH2与MSH6单独或协同IHC检测呈阴性染色的患者,提示LS的可能性,建议进行遗传咨询并进行MMR胚系突变检测。(4)MMR蛋白表达完整,但临床怀疑LS的患者,应进行MSI检测,若出现MSI-H,则需进行MMR基因胚系检测。(5)存在MMR蛋白缺陷或MSI-H状态,但随后的胚系检测证明为阴性的患者可能患有LLS,检测应扩展到包括体系或胚系DNA聚合酶Pol ε(POL E)和δ(POLD1)的外切酶结构域(exonuclease domains, EDMs)的检测以及体系MMR基因的检测^[43-44]。

子宫内膜癌患者筛查LS流程见图1。

推荐意见: Lynch综合征相关性子宫内膜癌的筛查首选IHC检测MLH1、MSH2、PMS2或MSH6的蛋白表达情况进行初筛,对于MLH1伴或不伴PMS2蛋白表达缺失的患者应进一步进行*MLH1*的启动子甲基化检测。如果启动子甲基化呈阳性,表明是散发性肿瘤;而启动子甲基化阴性,建议行MMR基因胚系检测。IHC检测MSH2、MSH6或PMS2蛋白表达缺失,建议直接行MMR基因胚系检测。IHC检测MMR蛋白表达无缺失,但临床可疑LS的患者也应行MSI检测。若MSI检测出现MSI-H,建议MMR基因胚系检测。

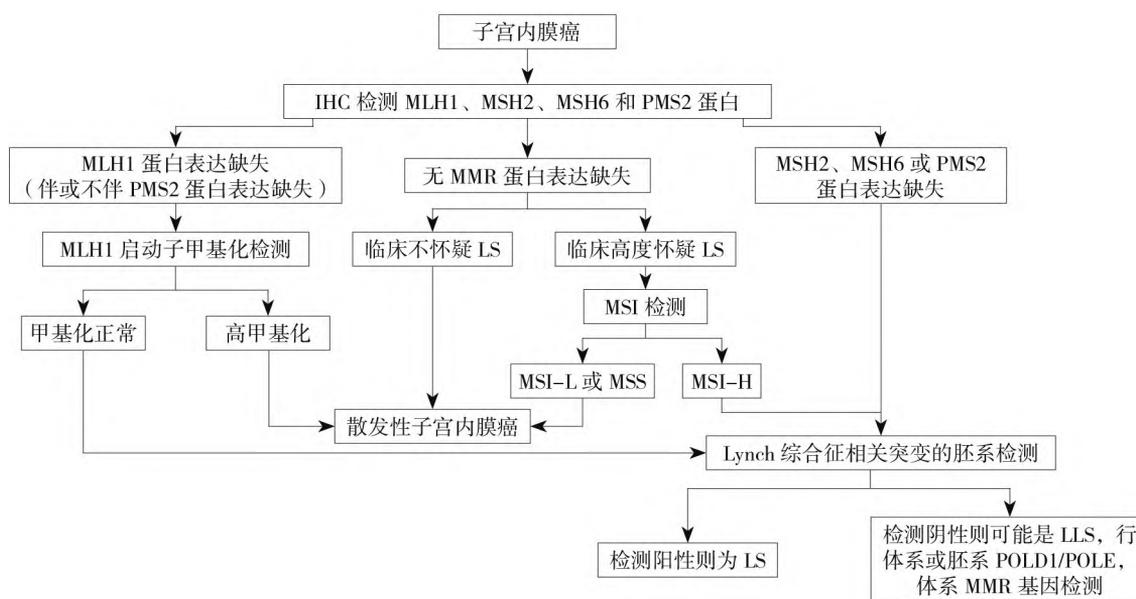


图1 子宫内膜癌患者筛查LS流程图

6 LS-EC的预防策略

6.1 一般策略 LS的妇女终生患EC的风险较高,建议对未患EC的LS患者在年龄30~35岁以后或家族中诊断EC的最小年龄的前5~10年开始进行EC的预防性筛查。临床上需警惕包括异常阴道流血,盆腔和腹部不适,排便习惯改变,体重减轻和不适等症状。目前,对于无症状LS妇女的监测尚无共识,建议无症状的绝经前LS妇女应每1~2年进行妇科检查、经阴道超声(transvaginal sonography, TVS)、血清肿瘤标志物[如血清癌抗原125(cancer antigen, CA125)等],必要时行子宫内膜活检来监测LS-EC。TVS检查是一种可选择的建议方法,绝经前妇女子宫内膜厚度随月经周期的变化而改变,单独使用TVS作为EC的筛查手段敏感度有限。对于无症状的绝经后妇女行TVS尚未显示出足够的敏感度或特异度。Renkonen-Sinisalo等^[45]曾报道175例LS的妇女,在每年的子宫内膜活检中发现了11例EC。建议LS妇女在行结肠镜检查时,可同时进行子宫内膜活检,以减少就诊次数与麻醉次数,增加患者满意度^[46]。当LS患者出现异常阴道流血时,应进行子宫内膜活检。但常规的TVS或子宫内膜活检并不能降低EC的发病率。由于证据有限,LS-EC监测的临床益处有待进一步明确。因此,需要进行多中心研究评估无症状LS妇女监测的益处。

6.2 预防性手术 预防性手术可以有效地降低LS-EC的发生率。(1)对于无生育要求的LS女性患者,综合评估后,可在40岁以前行全子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术(bilateral salpingo-oophorectomy, BSO),可以降低LS妇女发生EC和卵巢癌的风险^[47]。(2)对于接受结直肠癌手术的LS妇女,如已完成生育,可以考虑同时行预防性全子宫切除术加BSO。由于LS患者在预防性手术时子宫内膜或卵巢有隐匿性恶性肿瘤的风险,患者应术前进行子宫内膜活检。

(3)如果术中经病理确诊为癌,应行全面的子宫内膜癌分期手术。(4)病理医生应仔细检查子宫和卵巢标本,特别注意检查子宫下段。虽然目前还没有LS患者预防性手术标本的处理标准方案,但需谨慎的全面评估所有的子宫内膜和卵巢组织标本。Bartosch等^[48]研究发现,在接受预防性子宫切除术的LS女性中,至少23%的患者已经有子宫内膜的异常病理表现,包括EC、不典型增生、或无不典型性的子宫内膜增生。Downes等^[49]研究发现在LS妇女的行预防性子宫切除术后的手术标本中,32%的患者术后病理诊断为子宫内膜癌或癌前病变。但也有研究表明在接受预防性子宫切除术±BSO的LS妇女中EC的发生率为0,而对照组为33%^[47]。(5)预防性子宫切除术+BSO可显著降低LS突变携带者后期EC或卵巢癌的发生率^[50-52],是一种降低风险和具有成本效益的措施。但由于EC的生存率较高,目前尚不清楚患有LS的女性行预防性手术对EC发病率及死亡率的影响。(6)采用预防性全子宫切除术+BSO的LS患者可能存在患腹膜癌的风险。Schmeler等^[53]报道了2例曾接受过全子宫切除术+BSO的LS患者,在12年和8年后发展为原发性腹膜癌。这种风险的大小尚不清楚,但接受预防性手术的患者应被告知这种风险。

尽管预防性手术是降低LS相关癌症发生风险、避免癌症发展的最有效方法,但须告知有手术相关并发症的风险,以及可能导致的不良结果。双侧卵巢切除术,特别是在绝经前或围绝经期的妇女中,会导致潮热、盗汗、阴道干燥和性功能障碍,也会增加骨质疏松症和心血管疾病的风险^[54-55]。与一般人群相比,LS携带者患乳腺癌的风险没有增加或仅略有增加。因此,在预防性子宫切除和双附件切除后,可考虑激素替代治疗,直至自然围绝经期^[51],以缓解更年期症状。

有研究数据显示,具有 *MSH2*、*MLH1* 或 *MSH6* 基因突变的女性一生之中罹患 EC 和卵巢癌的风险分别是 57%、43%、46% 和 17%、10%、13%, 到 40 岁时患 EC 和卵巢癌的累积风险是 2%、3%、0 和 4%、3%、4%^[56]。*MSH6* 基因突变患者的中位发病年龄高于 *MLH1* 和 *MSH2* 基因突变患者^[15,57]。*PMS2* 基因突变致妇科肿瘤的风险相对较低, 是否行预防性手术仍有争议。因此, 预防性手术的时机和选择应根据生育愿望、合并症、绝经状态、家族史和胚系突变的类型进行个体化指导。

6.3 药物预防 外源性孕激素药物治疗可降低普通人群中女性患 EC 的终生风险, 无论 MMR 状态如何^[58-60]。一项多中心研究表明, 短期使用口服避孕药或醋酸甲羟孕酮治疗可降低 LS 妇女子宫内膜的增殖反应, 可作为预防 LS 妇女罹患 EC 的一种方法^[61]。一项回顾性队列研究发现, 接受激素避孕治疗超过 1 年的 LS 患者发生 EC 风险降低^[62]。迄今为止, 虽然尚不清楚避孕药物对 LS 患者的化学预防效果是否与一般人群相当, 但大多数学者认为基于孕激素药物的化学预防可以降低所有女性的 EC 风险。

6.4 遗传干预 没有确切证据表明 LS 对女性的生育能力有影响, 但作为一种常染色体显性遗传病, LS 携带者有 50% 的概率会将导致缺陷的 MMR 突变基因遗传给子代。因此, LS 患者可以采用种植前遗传学诊断 (preimplantation genetic testing, PGT)^[63]。通过 PGT 技术选择未携带 MMR 致病基因的胚胎进行移植, 有望降低遗传风险。

推荐意见: 预防性子官切除术加 BSO 可显著降低 LS 患者后期 EC 的发生率, 预防性手术的时机和选择应根据生育愿望、合并症、绝经状态、家族史和胚系突变的类型进行个体化指导。口服避孕药可以降低 LS-EC 发生风险。PGT 有望降低 LS 遗传风险。

7 LS-EC 的治疗与预后

7.1 LS-EC 的治疗

7.1.1 基本治疗 LS-EC 虽然在发病机制及临床表现上与散发性 EC 不同, 但治疗方法类似, 通常包括手术、放疗和化疗。对于早期患者, 推荐行全面分期手术, 即使患者年龄小、病灶局限, 仍建议切除双侧附件以降低卵巢恶性肿瘤的发生率; 晚期患者行肿瘤细胞减灭术。术后根据病理诊断有无危险因素, 决定是否补充放化疗。对有手术禁忌证者可采取放化疗或者放疗。

7.1.2 靶向治疗 近年来, 由于对 MSI EC 免疫原性表型的进一步了解, 免疫检查点抑制剂成为近年来关注的焦点。遗传性 MMR 缺陷 EC 的肿瘤微环境与散发性 MMR 缺陷 EC 不同, 具有更高的肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB)^[64] 和更强的 PD-1 表达^[65], 以及细胞毒性 CD8+T 细胞浸润、记忆 CD45RO+、调节 FOXP3+ 和 PD-1+ T 细胞显著升高^[66]。这些发现表明, MSI 的机制可能改变了免疫反应^[67], 从而改变免疫检查点抑制剂在这些 MMR 基因缺陷 EC 亚型

中的作用。PD-L1 在 MMR 基因突变的 EC 中有 52.6% 的表达, 而在 MMR 正常的 EC 中为 10%^[65]。MSI 的存在可能是 EC 对 PD-L1 抑制剂免疫治疗有良好反应的生物标志物^[68], LS 患者可能是 PD-L1 抑制剂治疗的较好的适宜对象。

Makker 等^[69] 进行的 III 期临床试验证明对既往接受至少 1 种铂类化疗方案的晚期子宫内膜癌患者, 相比于化疗, 仑伐替尼联合帕博利珠单抗可显著延长无进展生存期以及总体生存期。KEYNOTE-158 研究报道, 在 MSI-H/dMMR EC 患者中, 客观缓解率 (ORR) 高达 57.1%, 中位无进展生存期高达 25.7 个月, 证明了帕博利珠单抗在 LS-EC 中的临床益处^[70]。抗 PD-1 抗体免疫治疗目前已被批准用于传统治疗方法失败的 dMMR/MSI 癌症。目前尚不清楚在 dMMR/MSI-H 早期妇科癌症患者中使用免疫疗法是否会增加生存获益, 尚需要高级别循证医学证据来指导使用免疫治疗 dMMR/MSI-H 妇科癌症的最佳时间点。

7.2 LS-EC 的预后 研究发现, 尽管 LS-EC 的组织形态学预后因素较差, 但患者的 5 年生存率与无 LS 的 EC 患者相同或更好^[71-72]。据推测, MMR 基因缺陷导致高突变表型, 新抗原表达显著增加, 从而使免疫检查点抑制剂更好地控制肿瘤^[72-73]。与 MSS 子宫内膜癌相比, LS-EC 对抗 PD-1 治疗有更好的反应^[74]。值得注意的是, 具有表观遗传引起的 MSI 的 EC 比基于 MMR 基因胚系突变的 LS-EC 的预后要差^[75-76]。MMR 状态是否对 EC 的预后和 (或) 治疗的影响, 目前仍有争议^[77-81], 需要更大规模的随机对照临床研究来明确评估 MMR 状态对 LS-EC 患者治疗和预后的影响。

推荐意见: Lynch 综合征相关性子宫内膜癌治疗方法与散发性子宫内膜癌类似, 通常包括手术、放疗和化疗。子宫内膜癌 MSI 可能是使用检查点抑制剂进行免疫治疗的良好适应证。未来应根据 LS-EC 独特的免疫原性表型, 评估其对免疫治疗的疗效及对预后的影响。

8 LS-EC 保留生育功能治疗

对于年轻且未完成生育的 LS-EC 患者, 保留生育功能具有重要的意义。有研究曾报道了 LS-EC 患者在保守治疗后成功足月妊娠的病例^[82-83]。但也有研究报道 3 例合并子宫内膜不典型增生或 EC 的 LS 患者保留生育功能失败的情况, 其中 2 例为 *MSH2* 突变患者: 1 例在治疗完全缓解 12 个月后疾病复发和进展; 另 1 例在治疗完全缓解后未能成功妊娠, 24 个月后肿瘤复发并行子宫切除术; 1 例为 *PMS2* 突变患者, 在治疗完全缓解 18 个月后肿瘤复发, 然后接受子宫切除术^[84]。因此, LS-EC 患者需寻找量身定制的保留生育功能的治疗策略以实现临床获益最大化。未来需要前瞻性和更大规模的人群研究来评估 LS-EC 的年轻女性中保留生育功能治疗的适用性和有效性。此外, 由于 LS 具有子代遗传风险, 在进行保留生育功能治疗的同时, 还需对患者及其家属充分的告知子代具有携带致病基因突变的风险。

推荐意见: Lynch综合征相关性子宫内膜癌并非保留生育功能的绝对禁忌,但需给患者及其家属充分知情告知并选择个体化的保留生育功能治疗策略。由于具有肿瘤遗传发病风险,一般不推荐或慎重推荐选择保留生育功能治疗。

9 结语

LS-EC是LS的前哨癌,主要由 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 或 *PMS2* 等 MMR 基因胚系突变引起,其患 EC 的风险与 MMR 突变基因的类型相关。其发病年龄较年轻,无雌激素相关刺激症状与体征,病理组织学类型多样,癌灶多发生于子宫体下段,容易发生淋巴脉管间隙浸润,镜下癌细胞多呈髓样生长、TIL 增多。对于 LS-EC 的诊断,首选 IHC 检测 MMR 蛋白表达情况进行初筛,对于 *MLH1* 单独或 *MLH1* 和 *PMS2* 蛋白表达缺失的患者应进一步行 *MLH1* 启动子的甲基化检测排除散发性 EC。MMR 蛋白表达完整但临床特征及家族史怀疑 LS 的患者应进行 MSI 检测。MSI 检测出现 MSI-H 时需进行 MMR 基因胚系检测。预防性子宫切除术加双侧输卵管卵巢切除术可显著降低 LS 患者后期 EC 的发生率。LS-EC 治疗方法类似于散发性 EC,免疫检查点抑制剂成为近年来临床关注的焦点,未来将探究基于 LS-EC 独特免疫表型来指导治疗及预后判断。LS-EC 并非保留生育功能的绝对禁忌,但需充分知情告知并选择个体化的保留生育功能治疗策略。PGT 有望降低 LS 遗传风险。临床实践中需提高对 LS-EC 的认识,在前哨肿瘤诊断时即发现 LS,将为患者提供接受与 LS 相关其他癌症监测的机会,同时也会预警家庭其他成员,对其个体进行恰当的癌症预防监测和筛查,及早进行干预从而降低 LS 相关癌症的发病率和病死率。

利益冲突: 专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

主审专家: 郎景和(中国医学科学院北京协和医院); 马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 孔北华(山东大学齐鲁医院); 谢幸(浙江大学医学院附属妇产科医院)

执笔专家: 张国楠(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 向阳(中国医学科学院北京协和医院); 刘红(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 刘爱军(解放军总医院第七医学中心); 姜洁(山东大学齐鲁医院); 俞梅(中国医学科学院北京协和医院); 王登凤(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院); 纪妹(郑州大学第一附属医院); 马晓欣(中国医科大学附属盛京医院)

参与共识编写及讨论专家(按姓氏汉语拼音排序): 曹冬焱(中国医学科学院北京协和医院); 陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 程文俊(南京医科大学

第一附属医院); 程晓东(浙江大学医学院附属妇产科医院); 崔竹梅(青岛大学附属医院); 蔡云朗(东南大学附属中大医院); 狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院); 樊英(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 郭红燕(北京大学第三医院); 哈春芳(宁夏医科大学总医院); 黄建鸣(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 黄薇(四川大学华西第二医院); 胡元晶(天津市中心妇产科医院/南开大学附属妇产医院); 姜洁(山东大学齐鲁医院); 纪妹(郑州大学第一附属医院); 康山(河北医科大学第四医院/河北省肿瘤医院); 孔北华(山东大学齐鲁医院); 郎景和(中国医学科学院北京协和医院); 鹿欣(复旦大学附属妇产科医院); 李斌(中国医学科学院肿瘤医院); 李小平(北京大学人民医院); 李秀琴(中国医科大学附属盛京医院); 娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院); 梁志清(陆军军医大学附属第一医院); 刘崇东(首都医科大学附属北京朝阳医院); 刘红(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 刘晓云(遵义医科大学附属第三医院); 刘洋(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 陆安伟(南方医科大学深圳医院); 马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 马晓欣(中国医科大学附属盛京医院); 孟元光(解放军总医院妇产医学部); 生秀杰(广州医科大学附属第三医院); 石宇(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 宋坤(山东大学齐鲁医院); 宋磊(解放军总医院妇产医学部); 沈杨(东南大学附属中大医院); 孙阳(福建省肿瘤医院); 王丹波(中国医科大学肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院); 王登凤(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 王世军(首都医科大学附属宣武医院); 王新宇(浙江大学医学院附属第一医院); 王玉东(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院); 汪辉(浙江大学医学院附属妇产科医院); 向阳(中国医学科学院北京协和医院); 谢幸(浙江大学医学院附属妇产科医院); 熊光武(北京大学国际医院); 杨佳欣(中国医学科学院北京协和医院); 张国楠(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 张晓玲(江西省妇幼保健院/南昌大学附属妇幼保健院); 张燕(武汉大学人民医院); 张瑜(中南大学湘雅医院); 赵卫东(中国科学技术大学附属第一医院)

秘书: 彭立平(电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院); 李欣儒(济宁医学院中西医结合学院)

参考文献

- [1] Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913 [J]. Arch Intern Med, 1913, 12: 546-555.
- [2] Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds [J]. Arch Intern

- Med, 1966, 117: 206-212.
- [3] Tafe LJ, Riggs ER, Tsongalis GJ. Lynch syndrome presenting as endometrial cancer[J]. Clin Chem, 2014, 60(1): 111-121.
- [4] Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database[J]. Gut, 2017, 66(3): 464-472.
- [5] Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, et al. Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing[J]. Cancer, 2014, 120(24): 3932-3939.
- [6] Cohen SA, Leininger A. The genetic basis of Lynch syndrome and its implications for clinical practice and risk management[J]. Appl Clin Genet, 2014, 7: 147-158.
- [7] Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2014, 147(2): 502-526.
- [8] Conklin CMJ, Longacre TA. Lynch syndrome in endometrial carcinoma: a sentinel diagnosis[J]. Pathol Case Rev, 2014, 19: 78-84.
- [9] Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, et al. Lynch syndrome related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types[J]. Int J Surg Pathol, 2010, 18: 21-26.
- [10] Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer)[J]. J Med Genet, 2007, 44: 353-362.
- [11] Matthews KS, Estes JM, Conner MG, et al. Lynch syndrome in women less than 50 years of age with endometrial cancer[J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(5): 1161-1166.
- [12] Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Geurts van KA, et al. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients[J]. Fam Cancer, 2013, 12(2): 169-174.
- [13] Tan YY, McGaughan J, Ferguson K, et al. Improving identification of Lynch syndrome patients: a comparison of research data with clinical records[J]. Int J Cancer, 2013, 132(12): 2876-2883.
- [14] Garg K, Leitao MM Jr, Kauff ND, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(6): 925-933.
- [15] Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies[J]. JAMA Oncol, 2017, 3: 1702-1706.
- [16] Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5158-5164.
- [17] Ladabaum U. What is Lynch-like syndrome and how should we manage it?[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(2): 294-296.
- [18] Horn LC, Emons G, Aretz S, et al. S3 guidelines on the diagnosis and treatment of carcinoma of the endometrium: requirements for pathology[J]. Pathology, 2019, 40(1): 21-35.
- [19] Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome[J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 5965-5971.
- [20] Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma[J]. Cancer, 2006, 106: 87-94.
- [21] South SA, Hutton M, Farrell C, et al. Uterine carcinosarcoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer[J]. Obstet Gynecol, 2007, 110: 543-545.
- [22] Brown A, Madom L, Moore R, et al. The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes[J]. Gynecol Oncol, 2007, 105: 55-58.
- [23] Madom LM, Brown AK, Lui F, et al. Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2007, 107: 75-78.
- [24] Clarke BA, Cooper K. Identifying Lynch syndrome in patients with endometrial carcinoma: shortcomings of morphologic and clinical schemas[J]. Adv Anat Pathol, 2012, 19(4): 231-238.
- [25] Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(11): 1501-1509.
- [26] Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, 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.
- [27] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, 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.
- [28] Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, 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.
- [29] 钞晓培, 李雷, 吴鸣, 等. 子宫内膜癌患者中 Lynch 综合征不同筛查方法的比较[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(15): 1178-1118.
- [30] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology uterine neoplasms version 1.2022 [EB/OL] [2021-11-04]. <http://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>
- [31] Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, et al. Methylation of

- hMLH1 in a population-based series of endometrial carcinomas[J].*Clin Cancer Res*,2000,6(9):3607-3613.
- [32] Simpkins SB, Bocker T, Swisher EM, et al. MLH1 promoter methylation and gene silencing is the primary cause of microsatellite instability in sporadic endometrial cancers [J]. *Hum Mol Genet*,1999,8(4):661-666.
- [33] Peterson LM, Kipp BR, Halling KC, et al. Molecular characterization of endometrial cancer: a correlative study assessing microsatellite instability, MLH1 hypermethylation, DNAmismatch repair protein expression, and PTEN, PIK3CA, KRAS, and BRAF mutation analysis [J]. *Int J Gynecol Pathol*,2012,31(3):195-205.
- [34] Mutch DG, Powell MA, Mallon MA, et al. RAS/RAF mutation and defective DNA mismatch repair in endometrial cancers [J]. *Am J Obstet Gynecol*,2004,190(4):935-942.
- [35] Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*,1998,58(22):5248-5257.
- [36] 晋薇,王利群,刘有,等. 子宫内膜癌组织中 MMR 蛋白表达及 MLH1 基因甲基化的临床意义 [J]. *中华妇产科杂志*,2018,53(12):823-830.
- [37] Bartley AN, Luthra R, Saraiya DS, 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.
- [38] Resnick KE, 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.
- [39] Shia J, Holck S, Depetris G, et al. Lynch syndrome associated neoplasms: a discussion on histopathology and immunohistochemistry [J]. *Fam Cancer*,2013,12(2):241-260.
- [40] Modica I, Soslow RA, Black D, et al. Utility of immunohistochemistry in predicting microsatellite instability in endometrial carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*,2007,31:744-751.
- [41] Backes FJ, Cohn DE. Lynch syndrome [J]. *Clin Obstet Gynecol*,2011,54(2):199-214.
- [42] Leenen CH, van Lier MG, van Doorn HC, et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer \leq 70 years [J]. *Gynecol Oncol*,2012,125(2):414-420.
- [43] Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives [J]. *QJM*,2016,109:151-158.
- [44] Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WAG, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors [J]. *Gastroenterol*,2014,146:643-646.e8
- [45] Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome [J]. *Int J Cancer*,2007,120:821-824.
- [46] Huang M, Sun C, Boyd-Rogers S, et al. Prospective study of combined colon and endometrial cancer screening in women with lynch syndrome: a patient-centered approach [J]. *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol*,2011,7:43-47.
- [47] Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome [J]. *N Engl J Med*,2006,354:261-269.
- [48] Bartosch C, Pires Luis AS, Meireles C, et al. Pathologic findings in prophylactic and nonprophylactic hysterectomy specimens of patients with Lynch syndrome [J]. *Am J Surg Pathol*,2016,40(9):1177-1191.
- [49] Downes MR, Allo G, McCluggage WG, et al. Review of findings in prophylactic gynaecological specimens in Lynch syndrome with literature review and recommendations for grossing [J]. *Histopathol*,2014,65(2):228-239.
- [50] Bercow AS, Eisenhauer EL. Screening and surgical prophylaxis for hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer [J]. *J Surg Oncol*,2019,120:864-872.
- [51] Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome [J]. *Genet Med*,2019,21:2390-2400.
- [52] Yurgelun MB, Hampel H. Recent advances in Lynch syndrome: diagnosis, treatment, and cancer prevention [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*,2018,38:101-109.
- [53] Schmeler KM, Daniels MS, Soliman PT, et al. Primary peritoneal cancer after bilateral salpingo-oophorectomy in two patients with Lynch syndrome [J]. *Obstet Gynecol*,2010,115(2 Pt 2):432-434.
- [54] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality following early bilateral oophorectomy [J]. *Menopause*,2009,16:15-23.
- [55] Hibler E, Kauderer J, Greene MH, et al. Bone loss following oophorectomy among high-risk women: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study [J]. *Menopause*,2016,23:1228-1232.
- [56] Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the prospective Lynch syndrome database [J]. *Gut*,2018,67(7):1306-1316.
- [57] Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome [J]. *JAMA*,2011,305:2304-2310.
- [58] Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies [J]. *Lancet Oncol*,2015,16:1061-1070.
- [59] Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Fin-

- land[J].*Obstet Gynecol*,2014,124:292-299.
- [60] Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the nowac study [J]. *Gynecol Oncol*,2018,149:127-132.
- [61] Lu KH, Loose DS, Yates MS, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013,6(8):774-781.
- [62] Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, et al. Female hormonal factors and the risk of endometrial cancer in Lynch syndrome [J]. *JAMA*,2015,314:61-71.
- [63] Ryan NA, McMahon RF, Ramchander NC, et al. Lynch syndrome for the gynaecologist [J]. *Obstet Gynaecol*,2021,23(1):9-20.
- [64] DiGuardo MA, Davila JI, Jackson RA, et al. RNA-seq reveals differences in expressed tumor mutation burden in colorectal and endometrial cancers with and without defective DNA mismatch repair [J]. *J Mol Diagn*,2021,23:555-564.
- [65] 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*,2017,41:326-333.
- [66] Ramchander NC, Ryan NAJ, Walker TDJ, et al. Distinct immunological landscapes characterize inherited and sporadic mismatch repair deficient endometrial cancer [J]. *Front Immunol*,2020,10:3023.
- [67] Pakish JB, Zhang Q, Chen Z, et al. Immune microenvironment in microsatellite -instable endometrial cancers: hereditary or sporadic origin matters [J]. *Clin Cancer Res*,2017,23:4473-4481.
- [68] Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer [J]. *Oncotarget*,2017,9:5652-5664.
- [69] 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.
- [70] 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*,2020,38:1-10.
- [71] Crispens MA. Endometrial and ovarian cancer in Lynch syndrome [J]. *Clin Colon Rectal Surg*,2012,25:97-102.
- [72] McMeekin DS, Trichter 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*,2016,34:3062-3068.
- [73] Gargiulo P, Pepa DC, Berardi S, et al. Tumor 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.
- [74] Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of polymerase ϵ -mutated and microsatellite -instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1 [J]. *JAMA Oncol*,2015,1:1319-1323.
- [75] Cosgrove CM, Cohn DE, Hampel H, et al. Epigenetic silencing of MLH1 in endometrial cancers is associated with larger tumor volume, increased rate of lymph node positivity and reduced recurrence-free survival [J]. *Gynecol Oncol*,2017,146:588-595.
- [76] Ferriss JS, Williams-Brown MY. Immunotherapy: checkpoint inhibitors in Lynch-associated gynecol cancers [J]. *Curr Treat Options Oncol*,2019,20:75.
- [77] Wang YM, Xue FX, Broaddus RR, et al. Clinicopathological features in endometrial carcinoma associated with Lynch syndrome in China [J]. *Int J Gynecol Cancer*,2009,19:651-656.
- [78] Post CCB, Stelloo E, Smit VTHBM, et al. Prevalence and prognosis of Lynch syndrome and sporadic mismatch repair deficiency in endometrial cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*,2021,113(9):1212-1220.
- [79] Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, et al. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*,2002,102:198-200.
- [80] Rossi L, Le Frere-Belda MA, Laurent-Puig P, et al. Clinicopathologic characteristics of endometrial cancer in Lynch syndrome: a French multicenter study [J]. *Int J Gynecol Cancer*,2017,27:953-960.
- [81] Masuda K, Banno K, Hirasawa A, et al. Relationship of lower uterine segment cancer with Lynch syndrome: a novel case with an hMLH1 germline mutation [J]. *Oncol Rep*,2012,28:1537-1543.
- [82] Sparac V, Ujevi B, Ujevi M, et al. Successful pregnancy after hysteroscopic removal of grade I endometrial carcinoma in a young woman with Lynch syndrome [J]. *Int J Gynecol Cancer*,2006,16(Suppl 1):442-445.
- [83] Marton I, Vranes HS, Sparac V, et al. Two cases of successful pregnancies after hysteroscopic removal of endometrioid adenocarcinoma grade I, stage IA, in young women with Lynch syndrome [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*,2014,15(1):63-66.
- [84] Catena U, Della Corte L, Raffone A, et al. Fertility-sparing treatment for endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia in patients with Lynch syndrome: molecular diagnosis after immunohistochemistry of MMR proteins [J]. *Front Med (Lausanne)*,2022,9:948509.

(2022-12-01 收稿)