

# 子宫内膜癌病理报告数据集： 来自国际癌症报告协作组织 (ICCR) 的推荐

Xavier Matias-Guiu, M.D., Ph.D., Christina I. Selinger, Ph.D., Lyndal Anderson, F.R.C.P.A., M.Phil., Natalia Buza, M.D., Lora H. Ellenson, M.D., Oluwole Fadare, M.D., Raji Ganesan, M.B.B.S., M.D., F.R.C.Path., Philip P.C. Ip, M.B.Ch.B., F.R.C.Path., Jose Palacios, M.D., Ph.D., Carlos Parra-Herran, M.D., Maria R. Raspollini, M.D., Ph.D., Robert A. Soslow, M.D., Henrica M.J. Werner, M.D., Ph.D., Sigurd F. Lax, M.D., and W. Glenn McCluggage, F.R.C.Path.

**摘要：**子宫内膜癌是女性最常见的癌症之一。国际癌症报告协作组织 (ICCR) 于 2011 年制定了子宫内膜癌的标准化报告数

据集，为子宫内膜癌切除标本的病理学报告提供了详细推荐。

本次制定的更新版数据集，纳入了 2020 年世界卫生组织 (WHO) 第五版女性生殖系统肿瘤分类、子宫内膜癌癌症基因组图谱 (TCGA) 分子分型以及有关子宫内膜癌报告的其他主要进展，这些进展也是促进对上一版数据集进行重大修订的原因。新版数据集由病理专家组和一位临床专家共同制定，并面向国际进行了公开意见征询。本数据集涵盖了公认的对于癌症诊断、临床管理、分期或预后至关重要的核心要素，以及临床上重要但并非必需的非核心要素，并对每个要素提供了解释性说明。新版数据集的应用将提高对子宫内膜癌的诊治水平。

From the Hospital Universitari Arnau de Vilanova and Hospital U de Bellvitge, Universities of Lleida and Barcelona, Irbllleida, Idibell, Ciberonc, Lleida (X.M.-G.); Department of Pathology, Hospital Ramón y Cajal; IRYCIS; CIBER-ONC Carlos III Health Institute; Faculty of Medicine, University of Alcalá de Henares, Madrid (J.P.), Spain; International Collaboration on Cancer Reporting; Royal College of Pathologists of Australasia, Sydney (C.I.S.); Department of Tissue Pathology and Diagnostic Oncology, Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney, Camperdown (L.A.), New South Wales, Australia; Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut (N.B.); Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York (L.H.E., R.A.S.); Department of Pathology, University of California San Diego, San Diego, California (O.F.); Department of Cellular Pathology, Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust, Birmingham (R.G.); Department of Pathology, Belfast Health and Social Care Trust, Belfast UK (W.G.M.); Department of Pathology, University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong Special Administrative Region of China (P.P.C.I.); Department of Pathology, General Hospital Graz II, Styrian Hospital Corporation and Medical University of Graz, and Johannes Kepler University, School of Medicine, Linz, Austria (S.F.L.); Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts (C.P.H.); Histopathology and Molecular Diagnostics, University Hospital Careggi, Florence, Italy (M.R.R.); and Department of Obstetrics and Gynecology Maastricht University Medical Center+, Maastricht, The Netherlands and GROW—School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Center+, Maastricht, The Netherlands (H.M.J.W.).

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to: Xavier Matias-Guiu, MD, PhD, Hospital Universitari Arnau de Vilanova and Hospital U de Bellvitge, Universities of Lleida and Barcelona, Irbllleida, Idibell, Ciberonc, Lleida 25198, Spain. E-mail: xmatias@bellvitgehospital.cat.

**关键词：**子宫内膜癌；病理学；数据集；模板；肿瘤分类；结构化报告；概要性报告；ICCR

(*IJGP.2022 Nov.;41(6):S90-S118*)

**澳**大利亚和英国皇家病理学家学院、美国病理学家学院、加拿大病理学家协会与加拿大抗癌联盟于 2011 年共同发起成立了国际癌症报告协作组织 (ICCR)。ICCR 的目标是减少全球各组织机构在编写、发表和更新标准化癌症报告数据集方面的重复工作。世界卫生组织 (WHO) 肿瘤分类促进了国际癌症分类的标准化，但此前未被用于国际标准化癌症病理报告模板的制定。一些国家由于缺乏足够的病理学人才和资源，难以制定或落实标准化的癌症病理报告模板，官方认可的国际数据集对他们非常有帮助。对于这些缺乏资源制定自己癌症报告数据集的国家，ICCR 报告模板提供了在最少投入情况下使病理报告达到国际标准的方法。

目前，ICCR 主要包括来自 6 大洲的 18 个病理组织的支持。ICCR 与国际癌症研究机构 (IARC) 联合建立了与



WHO 肿瘤分类同步更新的国际数据集。ICCR 还与国际癌症控制联盟 (UICC)、美国癌症联合委员会 (AJCC) 和国际妇产科联盟 (FIGO) 等制定肿瘤分期标准的组织, 以及国际妇科病理学会 (ISGyP)、欧洲病理学会 (ESP) 和欧洲癌症研究与治疗组织 (EORTC) 等建立了战略伙伴关系。

迄今为止, ICCR 已发布了 56 个癌症数据集。除子宫内膜癌数据集外, 还包括宫颈癌、卵巢/输卵管/原发性腹膜癌、阴道及外阴癌、子宫间叶性肿瘤以及子宫滋养层细胞肿瘤等其他妇科肿瘤数据集。ICCR 数据集以循证医学证据为基础, 由国际公认的病理专家小组和至少一名该领域的临床医生合作制定。ICCR 数据集经过国际公开意见征询后, 正式发布于官方网站 (<http://www.iccr-cancer.org/datasets>), 供全球同行免费获取和非商业性使用。数据集建立规程已发表于同行评议期刊<sup>[1-3]</sup>。

子宫内膜癌是全球最常见的妇科恶性肿瘤之一, 子宫内膜癌数据集是 ICCR 于 2011 年最早建立的 4 个数据集之一。此后, 子宫内膜癌领域取得了重大进展, 包括 2020 年 WHO 发布的新版女性生殖系统肿瘤分类和 2013 年发布的子宫内膜癌基因组图谱 (TCGA) 分子分型<sup>[4]</sup>。因此需要对 ICCR 子宫内膜癌数据集进行重大修订, 即本次综述的主题。

## 方法

ICCR 子宫内膜癌数据集的修订旨在更新癌症诊断、分期、预后和患者管理所需的基本病理数据。更新后的数据集确保病理学报告涵盖了符合现行国际标准的所有必需信息, 并以简明格式呈现。统一的项目和术语有助于有效进行国际比较、标准制定和流行病学分析。

ICCR 制定并遵循一套规范数据集建立的标准操作规程 (已公开发表)<sup>[1-3]</sup>, 并对主席、专家组成员、ICCR 数据集指导委员会 (DSC) 专家组代表和项目负责人的选拔程序与职责范围进行了明确规定。DSC 为新版子宫内膜癌报告数据集的制定任命 1 位主席, 并遴选 11 位妇科病理专家和 1 位妇科肿瘤学家、ICCR 系列支持者和项目负责人一起组成子宫内膜癌数据集编写委员会 (DAC)。ICCR 系列支持者需要向 DAC 主席提供有关 ICCR 标准规程的指导和支持、确保各数据集的统一, 项目负责人则协调工作的推进。

2020 年 WHO 发布的第 5 版女性生殖系统肿瘤分类<sup>[5]</sup>促使 ICCR 确定妇科肿瘤领域需要新建 4 个数据集, 修订 3 个数据集。ICCR 与 ISGyP 合作对一系列妇科肿瘤数据集进行制定。所有数据集均接受了为期 8 周的国际公开意见征询。意

见征询过程包括向各国病理学会以及国际主要癌症组织等相关方提供数据集草案, 以供审查和评议。

如前所述, ICCR 子宫内膜癌数据集是 2011 年建立的原始数据集之一, 现在进行重大修订是适时的。通过多次在线会议和邮件讨论, DAC 成员检查并更新了数据集涉及的各方面内容。随后, 专家小组经过若干次在线会议和邮件讨论, 对上述资料进行了确定和审查。专家小组讨论总结出核心要素和非核心要素。核心要素定义为, 专家组一致认为对子宫内膜癌的组织学诊断、临床管理、分期或预后至关重要的要素。非核心要素则包括非必要但有临床重要性的要素, 虽尚未经证实或常规应用于患者管理, 但理想的最佳临床实践应该纳入数据集。

核心要素需要 III-2 级或以上的证据支持 (根据澳大利亚国家卫生和医学研究委员会 (NHMRC) 对预后证据的分级, 定义为“对单臂随机对照研究人群的预后因素分析”)<sup>[6]</sup>。在极少数情况下, 如果无法获得 III-2 级证据, 可在专家组一致同意的情况下将某个要素归类为核心要素。病理学报告中应至少包含所有的核心要素。在全球许多国家或地区, 病理学报告也纳入了多数非核心要素。

数据集中的每个要素都附有解释性的文字或图表, 有助于: (i) 阐明该要素是核心或非核心要素; (ii) 提供相关证据, 解释为什么该要素是必需的 (例如, 它如何有助于癌症的诊断、临床管理或预后); (iii) 明确报告该要素的方式。下文将先对核心要素进行阐释, 然后介绍非核心要素。如果数据集中的某项同时包含核心要素和非核心要素, 将放在核心要素部分进行统一介绍。

## 结果

### 数据集范围

本数据集用于子宫内膜癌 (包括癌肉瘤) 切除标本的病理学报告。不适用于子宫内膜活检小标本。淋巴造血系统肿瘤、间叶性肿瘤、腺肉瘤、恶性黑色素瘤、其他非上皮恶性肿瘤以及转移性肿瘤不包括在本数据集中。腺肉瘤和其他间叶性肿瘤被纳入 ICCR 子宫恶性和具有恶性潜能的间叶性肿瘤数据集<sup>[7]</sup>。

新版 ICCR 子宫内膜癌数据集按照 2020 WHO 分类进行了相应调整<sup>[5]</sup>。已纳入 2021 年 6 月第 5 版勘误表所修正的内容<sup>[8]</sup>。

### 核心要素

子宫内膜癌病理报告的核心要素见表 1, 具体描述如下。



## 手术过程

**表1. 子宫内膜癌病理报告的核心要素**

临床	大体	镜下	其他	
手术过程	送检标本	肿瘤的组织学类型* 肿瘤的组织学分级 子宫肌层浸润 † 脉管侵犯 脉管侵犯程度 宫颈间质浸润 § 宫旁浸润 阴道受累 网膜情况 腹膜活检 受累部位 子宫浆膜面情况 附件 受累部位 切缘状态 // 宫颈旁软组织切缘状态 宫颈阴道部/阴道断端切缘状态 淋巴结状态 最大区域淋巴结转移灶的最大直径 前哨淋巴结, 盆腔淋巴结, 主动脉淋巴结 左右侧 送检淋巴结数目 阳性淋巴结数目 受累程度 病理学证实的远处转移 临时病理分期 FIGO 或 TNM 分期系统 (UICC/AJCC 第 8 版)	其他 辅助性检查 † 错配修复检测	

\*肿瘤的组织学类型是核心要素；神经内分泌癌亚型、癌肉瘤中上皮和肉瘤成分比例、肉瘤成分的同源性或非核心要素。

†报告是否进行了辅助检查，以及是否进行了 MMR 检测属于核心要素；其他免疫组化结果、分子检测结果、基于癌症基因组图谱 (TCGA) 的分子分型、其他辅助检查、用于辅助检查的代表性蜡块属于非核心要素 (表2)。

‡明确是否存在子宫肌层浸润，以及浸润深度 < 50% 或 ≥ 50% 是核心要素；子宫肌层浸润模式、癌浸润肌层深度占子宫肌壁的百分比和肌层浸润癌灶距浆膜的距离属于非核心要素 (表2)。

§宫颈间质浸润情况是核心要素；宫颈间质浸润深度及百分比是非核心要素 (表2)。

// 宫颈旁软组织和宫颈阴道部/阴道断端切缘状况是核心要素；肿瘤组织距最近切缘的距离是非核心要素 (表2)。

AJCC, 美国癌症联合委员会；FIGO, 国际妇产科联盟；UICC, 国际抗癌联盟。

根据临床或影像学评估的肿瘤扩散范围，可选择行单纯性或根治性子宫切除术，手术可能作为肿瘤分期步骤的一部分。单纯性子宫切除术指完全切除子宫（包括宫颈）。根治性子宫切除术则是对子宫和宫颈、宫旁组织、阴道上段及子宫骶韧带进行整体切除<sup>[9, 10]</sup>。手术方式可以选择腹腔镜手术、机器人辅助腹腔镜手术或开腹手术<sup>[11]</sup>。如果术中发现肿瘤播散，可行肿瘤减灭术以切除所有肉眼可见的肿瘤。全盆腔脏器切除术并不常见，有时用于晚期或复发性子宫内膜癌的手术<sup>[12, 13]</sup>，并在欧洲妇科肿瘤学会 (ESTRO) - 欧洲病理学会 (ESP) 指南中获得认可<sup>[14]</sup>。在粉碎术的子宫切除标本中有时会发现恶性肿瘤<sup>[15]</sup>。当怀疑有子宫内膜癌时，不应采用子宫粉碎术。

### 送检标本

子宫切除标本可能包含阴道断端、卵巢、输卵管或宫旁组织<sup>[16]</sup>。其他可能送检的标本还包括网膜、前哨淋巴结<sup>[17]</sup>、盆腔和主动脉旁淋巴结、腹腔冲洗液以及不同部位的腹膜活检标本<sup>[16]</sup>。

推荐对子宫切除标本的腹膜和/或非腹膜表面染色，这对于带有阴道断端的根治性子宫切除标本尤为重要。此外，从腹膜和非腹膜表面染色直至阴道断端，有助于对阴道断端的切缘状态进行评估<sup>[16]</sup>。

### 肿瘤的组织学类型

所有子宫内膜癌均应参照 2020 年 WHO 第五版女性生殖系统肿瘤分类<sup>[5]</sup>的标准进行分类。由于内容所限，本数据集不再对每种子宫内膜癌组织学类型的镜下特征进行详细描述。但有一些要点值得强调，尤其是在 2020 年 WHO 分类<sup>[5]</sup>中的主要修改点。

肿瘤的组织学类型始终被证明是子宫内膜癌重要的生物学预测因子。无论在活检还是切除标本中，准确的组织学分型都很重要。此外，组织学类型决定了外科手术的范围和后续辅助治疗的使用<sup>[18]</sup>。

1983 年，Bokhman 在流行病学研究基础上首次描述了 2 种发病机制不同的子宫内膜癌，这一概念也得到了进一步扩展<sup>[19-21]</sup>。I 型子宫内膜癌主要表现为低级别，雌激素依赖性，临床上常为惰性，组织学上多为子宫内膜样癌。相反，II 型子宫内膜癌具有临床侵袭性，为雌激素非依赖性，组织学上为非子宫内膜样癌，主要为浆液性癌和透明细胞癌。尽管 I 型



与 II 型分类有其教学和流行病学意义，但从病理学角度来看，对于肿瘤分层帮助不大，因为两者在临床、病理学和分子特征上有显著重叠<sup>[22-24]</sup>。

低级别（I 级和 II 级）子宫内膜样癌是最常见的类型，通常预后良好。浆液性癌的预后较差，约 50% 出现复发，而子宫内膜样癌仅 20% 复发。表现出混合特征的肿瘤虽少见，但确实存在。尽管组织学分型的可重复性为中度至极佳（ $\kappa=0.62-0.87$ ），但在高级别癌中观察者间的一致性较差<sup>[25-27]</sup>。

低级别子宫内膜样癌中腺体常呈分枝状、迷宫样或呈复杂乳头状生长模式，而高级别子宫内膜样癌主要为实性结构<sup>[28]</sup>。浆液性癌具有复杂的结构模式，包括乳头和富细胞性出芽现象<sup>[29]</sup>。然而，具有明显腺体结构的浆液性癌常被误认为低级别子宫内膜样癌<sup>[30, 31]</sup>；乳头状的子宫内膜样癌有时也会被误认为浆液性癌<sup>[32]</sup>。

低级别子宫内膜样癌表现出一些特殊类型的分化，如鳞状分化和黏液分化，或特殊的生长模式，如绒毛腺管状、小的非绒毛状乳头样、微腺样、性索样、透明梁状以及支持细胞样子宫内膜样癌。2020 年 WHO 分类<sup>[5]</sup>将黏液性癌归入低级别子宫内膜样癌的亚型，因其具有共同的分子特征和自然病程。与非黏液性子宫内膜癌相比，主要表现为黏液性特征的子宫内膜癌生存率没有显著差异，尽管在一些报道中，黏液性子宫内膜癌更容易发生淋巴结转移<sup>[33]</sup>。此外，其与增生性、非恶性的黏液性病变的鉴别诊断可能具有挑战性<sup>[34]</sup>。2020 年 WHO 分类将子宫内膜样癌的黏液性变异型和胃肠型黏液性子宫内膜癌明确区分开<sup>[5, 35]</sup>，后者是一种具有不同特征且预后较差的罕见肿瘤类型。

高级别子宫内膜样癌的特征是实性生长模式，多数病例伴有中度至重度核异型性和核分裂象增多。TCGA 分子分型的应用已证明这是一组异质性肿瘤<sup>[36]</sup>，该组肿瘤中整合组织学分型与分子分型尤为重要。

与子宫内膜样癌相比，浆液性癌在所谓“分化良好”的背景中，出现显著的细胞核多形性和明显的核仁。这种“分化良好”的背景常为乳头状结构，也可能是腺样甚至是实性结构。与子宫内膜样癌中典型的圆形、光滑、规则的腺腔不同，浆液性癌的腺腔表面不规则，腺体结构常呈裂隙状。其核分裂象显著。非浸润性类型（以前称为子宫内膜浆液性上皮内癌）是浆液性癌谱系中的一部分，目前不再被列为前驱病变，可发生子宫外转移<sup>[37]</sup>。

透明细胞癌不常见，应严格遵循组织结构和细胞学诊断

标准，因为透明细胞在子宫内膜样癌和浆液性癌中也较常见<sup>[38-41]</sup>。其主要的结构模式是腺囊型、乳头型和实体型，并常混合存在。肿瘤细胞呈立方形、多边形、靴钉样或扁平状，胞浆透明或嗜酸性。

未分化癌通常由片状排列、大小相对一致、小到中等大的非粘附性细胞组成。如果同时存在第二种分化性癌成分时称为去分化癌，最常见的是低级别子宫内膜样癌，约占 40%<sup>[42, 43]</sup>。分化性癌的成分可以是低级别或高级别<sup>[44]</sup>。相当一部分未分化/去分化癌的特征是失活突变导致的 SMARCA 4 或 SMARCB 1 蛋白缺失<sup>[45]</sup>。

混合性癌由 2 种或 2 种以上不同组织学类型的子宫内膜癌组成，且其中至少 1 种成分为浆液性癌或透明细胞癌<sup>[46-49]</sup>。应采用严格的标准将其与具有异质性的子宫内膜样癌（如绒毛腺样、鳞状和黏液性区域的混合）区分开，后者通常与错配修复缺陷（MMRd）或 POLE 突变相关<sup>[50]</sup>。含任何比例的高级别癌都足以分类为子宫内膜混合性癌。只有当两种成分都表现出特征性的形态学和免疫表型时，才能诊断为混合性癌<sup>[49]</sup>。

癌肉瘤以前包括在混合性上皮-间叶肿瘤中，现在被归类为子宫内膜癌的一个独特类型，在形态学上表现为典型的双相模式<sup>[49]</sup>。癌性成分表现出高级别的形态学（浆液性、子宫内膜样、混合性或难以归类），与肉瘤性成分界限分明。肉瘤成分可以是同源性（无特异性间充质分化，或向平滑肌或子宫内膜间质表型分化）或异源性（间叶成分向子宫中本没有的间充质谱系分化，例如软骨、骨、骨骼肌和脂肪细胞）。

一些研究表明，癌肉瘤中存在异源性成分是一个重要的预后不良特征，尤其是在 I 期肿瘤中<sup>[51, 52]</sup>。报告上皮及肉瘤成分的比例以及肉瘤成分是同源性或异源性属于非核心要素。腺肉瘤基础上出现癌的成分是一种罕见且特殊的生物学过程，不应诊断为癌肉瘤<sup>[53]</sup>。

2020 年 WHO 分类<sup>[5]</sup>包括一些新的肿瘤类型，如鳞状细胞癌、中肾和中肾样腺癌<sup>[54, 55]</sup>以及胃肠型黏液癌<sup>[35]</sup>。

子宫内膜的神经内分泌癌在 2020 年 WHO 女性生殖系统分类中被归入神经内分泌肿瘤章节<sup>[5, 56]</sup>。报告神经内分泌癌亚型是一个非核心要素。

子宫内膜癌标本应充分取材。ISGyP 2019 指南推荐，按照肿瘤最大直径，每 10mm 取材 1 块<sup>[16]</sup>。对于大的肿瘤，也可以选择至少取 4 块肿瘤。如果术前诊断为恶性，但子宫切除标本中大体病变不明显，则应将全部子宫内膜及其下方的肌层组织取材送镜检<sup>[16]</sup>。



## 肿瘤的组织学分级

子宫内膜样癌组织病理学分级的评估对于初始活检/诊刮标本和最终子宫切除标本都非常重要，因为风险分层、手术范围和辅助治疗的实施都需要考虑分级信息<sup>[18]</sup>。

根据定义，浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、神经内分泌癌和癌肉瘤被视为高级别。这些根据定义即为高级别的肿瘤类型应在报告中注为“分级系统不适用”。但是，子宫内膜样癌的分级对预后很重要<sup>[18, 57]</sup>。在一项对 600 多名临床 I 期或隐匿性 II 期子宫内膜样癌患者的单因素研究中，FIGO 分级系统体现出其价值<sup>[58]</sup>。其中 I 级患者的 5 年相对生存率为 94%，II 级患者为 84%，III 级患者为 72%<sup>[59]</sup>。

2009 版 FIGO 子宫内膜样癌分级标准主要基于结构特征<sup>[59]</sup>。I 级、II 级和 III 级分别表现为  $\leq 5\%$ 、6%-50% 和  $>50\%$  的实性非腺性生长区<sup>[59]</sup>。在伴有鳞状分化的子宫内膜样癌中，应在非鳞化区域评估肿瘤的分级。大多数细胞 ( $>50\%$ ) 中存在重度细胞异型时，级别上升 1 级。

总的来说，在 FIGO 分级系统中，反映观察者间变异性的  $\kappa$  统计表现为一般至良好， $\kappa$  值范围为 0.41 至 0.65<sup>[60]</sup>。一些研究中评价了该分级系统的各个组成部分，其中组织学结构部分的观察者间一致性为 0.49 至 0.71<sup>[60]</sup>。

ISGyP 指南和 2020 WHO 分类强调了二级分级法的优势，即将 I 级和 II 级归为低级别，III 级归为高级别<sup>[5, 61]</sup>。二级分级系统的优势在于更容易做出临床决策，且可重复性提高。分类与回归树算法表明，低级别与高级别肿瘤之间的差异是位于肿瘤分期之后第二重要的生存预测因素<sup>[62, 63]</sup>。然而，一些报道显示，尽管低分期的 I 级和 II 级患者之间的生存率差异较小，约为 5%，但仍具有显著统计学意义<sup>[61]</sup>。在一些机构中，I 级与 II 级的区别对于具有保留生育功能需求的患者依然很重要<sup>[64-67]</sup>。

关于活检标本和子宫切除标本组织病理学分级的一致性不同文献中报道不同，在一些研究中一致性仅为 35%<sup>[68, 69]</sup>。肿瘤异质性可以解释这种差异，因为活检未必能代表肿瘤全貌<sup>[70]</sup>。当活检标本和子宫切除标本报告的组织病理学分级不一致时，建议复查初始活检，并在确定最终组织学分级时考虑到这一点，特别是在子宫切除标本中肿瘤量已很少的情况下。

FIGO 分级的替代方案已被提出，该方案考虑了几方面不同的参数，如细胞核分级、结构分级、组织学结构和细胞核特征的结合、坏死以及子宫肌层浸润模式<sup>[71-74]</sup>。替代方案显示了预后价值，但在可重复性或预测性方面没有显示出相对于

FIGO 方案的优势。此外其中某些特征在活检和诊刮标本中无法评价，如子宫肌层浸润模式<sup>[71-74]</sup>。

组织学分级可能难以应用于标本固定不当和/或肿瘤自溶的病例（尤其是子宫切除标本）。“无法评估”这一类别应在真正有疑问的情况下谨慎使用，同时在报告中说明“无法评估”的原因可能会有帮助。关注其术前活检样本可能也很有帮助。“无法评估”类别也可用于组织含量极少的活检标本。

## 子宫肌层浸润

长期以来，子宫肌层浸润深度被认为是局部淋巴结转移的重要危险因素，在一些研究中，这也是 I 期子宫内膜样癌患者总生存率的重要影响因素<sup>[75, 76]</sup>。因此，子宫肌层浸润深度是目前大多数用于预测、分期、术中和术后风险分层以及辅助治疗决策模型等系统的核心组成部分<sup>[18, 59, 77]</sup>。

多种测定子宫肌层浸润深度的方法已被评估。这些指标包括从子宫内膜与肌层交界处到浸润性癌最深病灶的绝对浸润深度 (DOI)、至浆膜层的无肿瘤距离 (TFD)、累犯的子宫肌层百分比（用被癌浸润的肌层占子宫肌层总厚度的百分比来表示），或表示为以下 3 种类型之一：无、 $<50\%$  或  $\geq 50\%$ <sup>[78-88]</sup>。

广泛使用的 TNM 和 FIGO 分期系统采用后一种方法，肿瘤局限于子宫内膜或浸润深度  $<50\%$  肌层为 IA 期 (pT1a)，肿瘤浸润深度  $\geq 50\%$  肌层为 IB 期 (pT1b)<sup>[59, 89, 90]</sup>。

对于癌症报告，是否存在子宫肌层浸润及浸润深度是核心要素，应记录为无、 $<50\%$  或  $\geq 50\%$ 。此外，癌浸润的子宫肌层占子宫肌壁厚度的绝对百分比可作为非核心要素记录<sup>[91]</sup>。

将 DOI 作为一个单独因素所进行的研究较少。在一些研究中<sup>[82, 83, 85, 86]</sup>，更高的 DOI 与脉管侵犯 (LVI)、淋巴结受累、高分期、复发和疾病死亡的风险增加相关，但在其他研究中未得到证实<sup>[80, 81, 84, 87, 88]</sup>。

TFD 是癌细胞肌层浸润的最深处和最近的浆膜面之间的距离<sup>[80-88]</sup>。理论上讲，TFD 避免了确定子宫肌层浸润深度的一些固有困难<sup>[78, 79]</sup>，文献报道中病理学家的诊断也更具可重复性<sup>[92]</sup>。然而，与 DOI 相似，TFD 的预后意义尚不清楚，因为相关研究的结果相互矛盾<sup>[78, 80-88]</sup>。大多数研究发现，在单因素分析中，低 TFD 和不良临床病理因素之间存在统计学显著相关性，包括肿瘤分级高、宫颈受累、LVI 和高龄患者<sup>[81, 82, 85, 86]</sup>。一些研究<sup>[81, 82, 84, 85]</sup>也报道了 TFD 与淋巴结受累、附件受累



和/或较大肿瘤之间的相关性，但其他研究<sup>[83, 86, 87]</sup>未发现其相关性。多因素分析显示，50%关于总生存率的研究显示TFD为独立的预测因素，33%关于无复发生存率的研究显示TFD为独立预测因素<sup>[80-82, 84, 85, 87]</sup>。上述研究中有两项显示当TFD阈值为10mm时，预测复发的灵敏度和特异度最佳<sup>[81, 82]</sup>。DOI和TFD都是非核心要素，需要进一步的研究来阐明两者对预后的作用。

在子宫腺肌症基础上发生的癌如何评估肌层浸润是一个有争议的问题，目前尚缺乏有力的科学证据。ISGyP指南指出，“建议使用确定DOI的标准方法进行评估，即根据浸润性癌最深病灶的位置与该区域子宫肌层总厚度的关系，而不考虑其与子宫腺肌症的关系”<sup>[91]</sup>。因此，如果浸润仅见于肌层外1/2内的腺肌症基础上的肿瘤，则应为FIGO IB期，此时建议备注说明其临床意义尚不明确，且实际DOI可能被高估<sup>[14, 91]</sup>。

子宫肌层浸润有几种类型，同一病例中可能存在不止一种类型<sup>[93-96]</sup>。传统的浸润模式最为常见，缺乏特定的预后意义<sup>[93, 94]</sup>。这种浸润模式的特征为子宫肌层中形状不规则的腺体杂乱浸润，常伴有间质反应，如肉芽组织样、促结缔组织增生性或炎症反应<sup>[93, 94, 96]</sup>。恶性腺瘤样浸润模式的特点是散在的圆形腺体呈明确的肌层浸润，但缺乏明显的间质反应。其与非肌层浸润成分相比，腺上皮的柱状形态不明显，甚至可能呈扁平状<sup>[96]</sup>。腺腔内可有显著的嗜酸性分泌物，特别是当肿瘤累及子宫下段或宫颈时，可能导致子宫内膜癌被误认为是中肾管残余或中肾管增生。推挤性或膨胀性浸润模式在子宫内膜样癌中占9.4%~21%，具有宽阔的肿瘤前沿，而毁损性肌层浸润不明显，一般缺乏明显的间质反应<sup>[93, 94]</sup>。子宫腺肌症样浸润模式在低倍镜下使人联想到发生在子宫腺肌症基础上的癌，但其癌巢较小，有明显浸润，肌层浸润癌巢周围缺乏真正的子宫内膜间质细胞<sup>[93, 94]</sup>。子宫腺肌症样、恶性腺瘤样和扩张性浸润模式缺乏特定的预后意义<sup>[93, 94]</sup>。微囊、拉长及碎片状

(MELF)浸润模式的特征是散在的单个细胞簇、梁索或微囊样腺体，内衬扁平上皮细胞，胞浆嗜酸性或鳞状。其周围常伴有纤维黏液样间质反应，其中伴有各种炎症细胞，中性粒细胞多见<sup>[95]</sup>。在一项包含14项研究和588例患者的荟萃分析中，MELF浸润模式与肿瘤体积较大、分级较高、淋巴结转移、LVI和>50%子宫肌层浸润相关，但与无病生存率、疾病特异性生存率或阴道复发率无显著相关性<sup>[97]</sup>。尽管如此，MELF浸润模式的诊断意义是多方面的：（1）如果子宫肌层中MELF病灶相关纤维黏液样间质内少量的上皮细胞未被识

别，则肌层浸润深度可能被低估；（2）肌层的MELF浸润灶可能被误认为LVI，反之亦然；（3）与MELF相关的淋巴结转移灶可能难以识别，因为它们通常体积小，且其中小部分转移癌可能呈独特的组织细胞样形态<sup>[98-101]</sup>。在其它肌层浸润模式中，多因素分析显示单个细胞浸润与子宫外播散的可能性增加相关<sup>[102]</sup>。肿瘤出芽可能是同一生物学现象的不同表现形式，也与不良的临床病理特征和预后相关<sup>[93, 101, 103, 104]</sup>。可将子宫肌层浸润模式记录在病理报告中，以便于未来进一步研究，但其并非核心要素。

在大多数情况下，确定子宫肌层浸润深度并不困难，然而，可能会遇到各种情况给评估带来困难<sup>[105]</sup>。DAC认可ISGyP关于处理这些情况的建议，总结如下<sup>[91]</sup>：

（1）外生性肿瘤和子宫内膜息肉：外生性癌具有肌样间质并不罕见，在测量子宫肌层浸润深度时不要将其误认为真正的子宫肌层。肿瘤厚度包括肌层浸润性肿瘤的外生部分，这与肌层浸润深度并不等同，肌层浸润深度应从子宫内膜与肌层的交界处开始测量。真正的子宫内膜与肌层交界处的位置可以通过与邻近未被肌层浸润癌累及的切片进行比较来推断。对于浸润子宫内膜息肉的肿瘤，此方法也同样适用。一般在子宫内膜癌中，应尽量提供至少一张切片，包含有外生性成分、肌层浸润最深的部分及邻近未受累的子宫内膜与肌层交界处。

（2）子宫角和子宫下段：由于宫角处的子宫壁最薄，ISGyP提出不应在此处测量子宫肌层浸润深度，除非肿瘤完全位于宫角部和/或延伸至宫角处浆膜。而对于肌层浸润深度最大处位于子宫下段的肿瘤，应采用子宫体其他非宫角区同样的方法进行测量。

（3）平滑肌瘤：对于浸润平滑肌瘤的肿瘤，测量时应将平滑肌瘤处视为正常的子宫肌层。具体来说，肌层浸润病灶处的肌层厚度应包括肌瘤的厚度，对肌层浸润深度的测量应包括浸润肌瘤的肿瘤部分。

（4）LVI：与其他解剖部位的肿瘤分期原则一致，LVI本身并不提高分级。在子宫内膜癌中，LVI病灶不应该用来确定子宫肌层浸润深度。例如，I期肿瘤侵犯子宫肌壁<50%，即使外1/2肌壁内存在LVI，仍应视为IA期，而不是IB期。

## 脉管侵犯

LVI是子宫内膜癌的一个重要预后指标，记录是否存在LVI属于核心要素。在癌的浸润前沿衬覆内皮的管腔内含有肿



瘤栓子时，可明确诊断为 LVI (91, 106 -108)。癌栓常与管腔形状相似，并可能附着在内皮上。癌栓形态常类似于子宫内膜癌，但与 MELF 浸润模式相关的 LVI 可能含有单个或成簇的组织细胞样或化生样细胞，与 MELF 的肌层浸润细胞相似<sup>[106, 109]</sup>。

在某些情况下会出现类似于 LVI 的假象，如：肿瘤崩解造成的假象；MELF 模式的子宫肌层浸润；组织收缩假象<sup>[106, 107, 110, 111]</sup>。第一种情况主要见于采用腹腔镜和/或机器人手术时，在未充分固定的情况下对子宫进行取材<sup>[110-114]</sup>。提示此类情况的线索包括在肿瘤浸润前沿及远处部位的标本切面上、组织裂隙中、大小不等的血管内存在肿瘤组织碎片，有时伴有正常组织<sup>[106, 107]</sup>。脉管内的肿瘤含量常与肿瘤本身不相符，如在低级别和低分期的肿瘤中出现脉管浸润假象。只有极少数情况下确实无法区分“真正”的 LVI 与此类假象；此时应当在手术病理报告中予以说明。取材前的充分固定通常可减少这种人工假象的出现。第二种假象是由于 MELF 肌层浸润模式和 LVI 之间的形态相似性所致<sup>[115]</sup>。使得情况更为复杂的是，MELF 肌层浸润方式与 LVI 存在相关性<sup>[97]</sup>。熟悉 MELF 浸润方式，并通过仔细观察内皮细胞来确认是否为 LVI，通过观察扁平上皮细胞内衬的微囊中的肿瘤细胞来确认 MELF 浸润，有助于两者的区分。免疫组织化学内皮标记物有时可用于确认 LVI，尤其是组织存在广泛的收缩假象时。此外，当存在 MELF 肌层浸润时，可以在免疫组化中增加上皮标记物，尽管文献中关于苏木精伊红 (HE) 染色评估后进行免疫组化 (IHC) 是否有更多价值的看法并不一致<sup>[91, 116]</sup>。

无 LVI 定义为脉管内无肿瘤细胞<sup>[61]</sup>。关于“广泛”或“大量”LVI 的阈值尚存争议。根据 ISGyP 建议<sup>[61]</sup>，“广泛 LVI”定义为 3 个及以上的脉管内含肿瘤，但在 2020 年 WHO 分类<sup>[5]</sup>和 ESGO-ESTRO-ESP 指南<sup>[14]</sup>中定义为 5 个及以上脉管内含肿瘤。

最近的数据表明，与“局灶性”LVI 或“无”LVI 的子宫内膜癌相比，“广泛”或“大量”LVI 与不良结局相关<sup>[117-119]</sup>。尽管对于广泛 LVI 有着不同定义，但当低倍镜下就容易发现 LVI (并且排除了假象)，并在更仔细观察后确认大于等于 3 个脉管侵犯时，将其诊断为广泛 LVI 是一个很好的经验法则。记录 LVI 的程度 (局灶性或大量/广泛的) 是核心要素。LVI 不应被纳入子宫肌层浸润深度的评估中，也不应被纳入病理分期的任何要素<sup>[91]</sup>。LVI 在许多 (但不是全部) 临床结局相关的多因素分析中与淋巴结转移、局部和远处复发以及低生存率相关<sup>[117, 118, 120]</sup>。因此，2020 年 ESGO-ESTRO-ESP 共识指南推荐，大量 LVI 的存在高度提示辅助治疗的必要性<sup>[14]</sup>。

“不能确定”一词仅在真正有疑问的情况下谨慎使用，同时在报告中说明“不能确定”的原因。

## 宫颈间质浸润

根据目前的 FIGO 分期系统，存在宫颈间质浸润提示为 II 期子宫内膜癌，属于报告的核心要素<sup>[59]</sup>。宫颈间质浸润与复发风险显著相关，也是盆腔淋巴结转移的预测因素<sup>[121, 122]</sup>。然而，宫颈间质浸润是否为独立的预后指标尚存争议<sup>[18]</sup>。宫颈间质浸润通常发生在其他不良特征存在的情况下，如高组织学分级、深肌层侵犯和 LVI<sup>[123]</sup>。在一项研究中，存在这些因素的 II 期子宫内膜癌患者无病生存率更低<sup>[124]</sup>。

宫颈间质浸润定义为肿瘤呈毁损性或膨胀性 (推挤性) 生长进入宫颈间质。毁损性浸润的特征包括不规则的腺体、单个或簇状的肿瘤细胞，以及促结缔组织增生性间质反应。在缺乏毁损性浸润特征的情况下，通过比较癌组织与正常宫颈隐窝的结构，有助于评估宫颈间质浸润：如果出现复杂的筛状结构或微腺样生长 (超过一般可接受的腺腔内生长)，则倾向膨胀性 (推挤性) 浸润<sup>[91]</sup>。

有时宫颈和子宫下段的区分存在困难，导致难以确定是否存在宫颈间质浸润。根据惯例，边界由最近端的良性宫颈隐窝确定<sup>[106, 125]</sup>。因此，在良性宫颈隐窝水平或其远端发现的任何浸润都应考虑为宫颈间质浸润。

在评估子宫内膜癌累及宫颈方面，观察者之间存在显著差异。McCluggage 等发现 6 位经验丰富的妇科病理学家间存在一般到良好的一致性<sup>[125]</sup>。Zaino 等发现观察者在判断宫颈是否受累方面有很高一致性，但在区分腺体受累还是间质受累时一致性较低<sup>[126]</sup>。问题主要存在于：子宫下段和宫颈上段交界处的确定；“漂浮”的肿瘤细胞与真正宫颈腺体受累之间的鉴别；宫颈腺体受累与间质受累的鉴别；宫颈腺体受累和反应性非肿瘤性腺体病变的鉴别，如输卵管/子宫内膜样化生或近期活检引起的改变<sup>[125]</sup>。如上文所述，对宫颈间质浸润和宫颈与子宫下段交界处进行严格定义，可能提高可重复性。此外，应当鼓励通过科室内部或科室间的会诊达成诊断共识。

“不能确定”一词仅在真正有疑问的情况下谨慎使用，同时在报告中说明“不能确定”的原因。

## 宫旁浸润

大多数子宫内膜癌手术仅单纯切除子宫，不切除宫旁组织；有时术前怀疑有宫颈间质浸润，则会进行宫旁组织切除 (即根



治性或改良根治性子宫切除术)。伴宫旁浸润的子宫内膜癌为 FIGO IIIB 期<sup>[59]</sup>。尽管宫旁浸润不是一个独立预后指标,但它是一个不良预后因素<sup>[127-129]</sup>。它不仅与宫颈间质浸润有关,还与子宫外 1/2 肌层浸润、盆腔和/或主动脉旁淋巴结转移、卵巢转移、腹腔冲洗液细胞学阳性和 LVI 有关<sup>[127-129]</sup>。对于带有宫旁组织的子宫切除标本,报告是否存在宫旁浸润属于核心要素。

## 阴道受累

阴道受累可能见于 2 种情况:(1) 诊断子宫内膜癌时发现阴道受累(不常见);(2) 子宫内膜癌阴道复发(常见)。

诊断子宫内膜癌时发现阴道受累并不常见,其 FIGO 分期为 IIIB 期(pT3b)<sup>[90]</sup>。阴道受累可通过宫体-宫颈-阴道的直接浸润或淋巴道转移发生。报告阴道是否受累对肿瘤分期和预后至关重要。诊断子宫内膜癌时发现阴道受累是罕见的(<1%),肿瘤侵犯阴道而不伴淋巴结转移或其他远处转移则更为罕见。此类患者的 5 年生存率约为 25%,中位生存期为 1-2 年<sup>[130]</sup>。阴道转移可以是外科医生单独送检的阴道结节,也可通过对带有阴道断端的根治性子宫切除术标本取材后发现。

阴道是子宫内膜癌最常见的复发部位<sup>[131, 132]</sup>。大多数情况下复发累及阴道上段,中段或远端累犯较少见<sup>[133]</sup>。Moschiano 等研究发现,仅阴道复发的患者中无疾病相关死亡,提示阴道复发并不意味着侵袭性的肿瘤生物学行为<sup>[133]</sup>。阴道复发与宫颈受累相关<sup>[133]</sup>。与其他部位复发相比,阴道复发的子宫内膜癌患者表现出不同的特征,如年龄较大、子宫肌层浅表浸润、低核级、LVI 灶不超过 1 个、LVI 不深于肿瘤浸润前沿、肿瘤浸润前沿的 MELF 模式<5%、无淋巴结转移<sup>[134]</sup>。Stolnicu 等认为子宫内膜癌患者的阴道复发可能是由于肿瘤细胞从息肉样肿瘤上脱落、肿瘤累及宫颈或手术过程中肿瘤出血,从而引起肿瘤细胞向阴道远端迁移导致的<sup>[135]</sup>。

## 网膜情况

网膜切除术是一些高级别子宫内膜癌分期手术的一部分。子宫内膜癌的网膜播散与总生存率降低有关<sup>[136, 137]</sup>。网膜播散也与其他不良预后特征相关,如肿瘤分级高、浆液性肿瘤、子宫深肌层浸润、LVI 和附件受累<sup>[136, 138]</sup>。

子宫内膜癌累及网膜时,无论受累部位在结肠上还是结肠下,都被认为是一种远处转移,其 FIGO 分期为 IVB 期

(pM1)<sup>[91, 139]</sup>。先前版本的 ICCR 子宫内膜癌数据集并未针对这一分期要点给出推荐<sup>[140]</sup>。

子宫内膜癌的网膜转移并不常见。有研究表明,用于子宫内膜癌分期的网膜切除标本中有 92.7% 并未见肿瘤。

## 腹膜活检

当腹膜活检标本作为子宫内膜癌分期标本的一部分送检时,报告腹膜是否受累属于核心要素。应记录腹膜活检的部位以及是否存在肿瘤累及。在一些医疗机构中,常规进行随机腹膜活检<sup>[141]</sup>。

区分腹腔与盆腔的腹膜受累很重要,因为二者的分期不同(盆腔腹膜受累为 IIIA 期,腹腔腹膜受累为 IVB1 期)。

## 子宫浆膜面情况

子宫浆膜面是否受累属于核心要素。根据 ESGO/ESTRO/ESP<sup>[14]</sup>和 ISGyP 指南<sup>[91]</sup>,肿瘤浸润子宫全肌层并累及间皮下纤维结缔组织或间皮层时,应报告为浆膜受累。子宫表面未必可见肿瘤,也不一定伴有促结缔组织增生性间质反应。值得注意的是,促结缔组织增生性间质反应存在时,浆膜层定位可能变得不明确。在可疑区域两侧分别确定浆膜平面,并将该平面延伸至结缔组织增生区域可能对定位有所帮助。如果浆膜面被破坏或癌扩散到浆膜面以外,则认为存在浆膜受累。浆膜受累(FIGO IIIA 期)比附件受累(同样为 FIGO IIIA 期)具有更高的局部复发风险<sup>[142]</sup>。

## 附件

附件是否受累属于报告的核心要素。附件受累与总生存率相关<sup>[59, 89, 90]</sup>。若存在附件受累,FIGO 分期为 IIIA 期,TNM 分期为 pT3a 期<sup>[59, 89, 90]</sup>。卵巢转移伴有其他部位转移时,预后更差<sup>[143]</sup>。报告附件受累时应记录具体部位,明确是哪一侧的卵巢和/或输卵管受累,以及输卵管受累的部位。

鉴别子宫内膜癌伴卵巢转移与子宫内膜和卵巢同时发生的原发性肿瘤非常重要<sup>[144]</sup>。对于高级别肿瘤如浆液性癌,卵巢肿瘤通常被认为是转移性的。但子宫内膜和输卵管/卵巢同时独立发生原发性浆液性癌也是可能的,尽管极为罕见。此外,很少发生从附件到子宫内膜的转移。辅助检查(如 WT1 和 p53 染色)以及经输卵管伞切开并广泛取材(SEE-FIM)评估输卵管可能会有所帮助<sup>[16]</sup>。

5% 的子宫内膜样腺癌患者伴有卵巢的子宫内膜样癌。同



时累及子宫内膜和卵巢的低级别子宫内膜样癌患者常为惰性发展。

临床病理学标准有助于区分预后良好的患者（如发生两个独立原发肿瘤的患者/“低危型”）和预后不良的患者（如子宫内膜癌伴卵巢转移的患者/“高危型”）。对这两种预后类型的判断基于如下标准：（1）肿瘤大小，（2）组织学类型和分级，（3）子宫肌层浸润的范围/深度，（4）是否存在LVI，（5）是否存在输卵管浸润，（6）是否存在子宫内膜增生，（7）是否存在卵巢子宫内膜异位，（8）卵巢浸润模式（包括双侧性），（9）是否有其他部位转移。

近期分子生物学研究表明，对于低级别子宫内膜样癌，绝大多数病例的子宫内膜病灶和卵巢病灶之间存在克隆相关性，提示肿瘤起源于子宫内膜，继而扩散至卵巢<sup>[145-148]</sup>。然而，这种克隆相关性不应等同于转移性子宫内膜癌的临床结局。

2020版WHO分类<sup>[5]</sup>建议对符合以下标准的克隆相关性低危型肿瘤患者进行保守治疗（即当作两个独立原发性肿瘤进行治疗）：（1）低级别子宫内膜样癌形态，（2）不超过浅肌层浸润，（3）无LVI，（4）无其他部位转移<sup>[5, 149]</sup>。这是一个不断进展的领域，目前尚不清楚为什么一部分转移性肿瘤预后良好。这种现象也见于宫颈腺癌转移至卵巢<sup>[150, 151]</sup>。可能的解释是：（1）克隆性卵巢转移发生在子宫内膜肿瘤发生过程的早期，因此每个部位的肿瘤可获得额外的、有时彼此不同的遗传变异；（2）肿瘤细胞沿着子宫/输卵管逆行性扩散，可能发生卵巢种植而非破坏性浸润。推荐对这些病例进行多学科讨论。

虽然真正同时独立发生的子宫内膜癌和卵巢癌确实存在，但相对少见，并具有Lynch综合征肿瘤的特征<sup>[148]</sup>。在这种情况下，子宫的子宫内膜样癌可能与卵巢透明细胞癌共存<sup>[152, 153]</sup>。

需要记住的是，卵巢门部或卵巢实质血管或输卵管血管中存在LVI但无间质侵犯时，不会影响肿瘤分期。

输卵管受累情况也应该记录<sup>[143]</sup>。需要强调的是，若输卵管腔内出现游离的肿瘤细胞簇，但输卵管壁未受累，不应视为输卵管受累，因为这被认为是与手术类型和/或标本固定相关的人工假象<sup>[112]</sup>。但据报道，输卵管腔内浆液性癌细胞的存在通常与腹膜转移有关<sup>[154]</sup>。输卵管腔内查见漂浮的肿瘤细胞不应提高肿瘤分期，但提示应仔细检查腹膜/盆腔冲洗液。

子宫内膜癌以黏膜内扩散方式累及输卵管的预后意义存在争议。输卵管肿瘤通常被认为是从子宫内膜转移而来，但有时

也认为是一种碰巧“同时发生”的低危型输卵管子宫内膜样癌。理论上，区分高危型与低危型癌可以采用肿瘤累及子宫内膜和卵巢时相同的方法。子宫内膜样癌累及输卵管黏膜（无论低危型或高危型）的预后意义尚不清楚<sup>[91]</sup>。

浆液性癌累及输卵管（伴或不伴间质浸润）通常是转移性浆液性癌的表现。近期研究表明，子宫内膜浆液性癌常播散至输卵管，与浆液性输卵管上皮内癌（STIC）/STIC样病变难以鉴别<sup>[155]</sup>。但也有可能是真正的STIC细胞从原发灶脱离并种植于子宫内膜，形态与原发性子宫内膜浆液性癌相似<sup>[156]</sup>。此外，也可能是原发性子宫内膜浆液性癌和原发性STIC同时存在，此时需要辅助检查证实，WT1的表达情况有助于诊断。在大多数原发性子宫内膜癌中WT1不表达，但在几乎所有有卵巢或输卵管起源的浆液性癌中都呈阳性<sup>[157]</sup>。

累及输卵管壁或输卵管浆膜的子宫内膜癌应视为转移性，除非有证据表明其来源于子宫内膜异位症。

## 切缘状态

记录宫颈旁软组织和宫颈阴道部/阴道断端的切缘状态很重要，是报告的核心要素。宫颈旁软组织是指单纯子宫切除标本中所含的一小部分宫旁组织。单纯子宫切除术是子宫内膜癌的常规手术。

子宫内膜癌累及阴道（直接播散或转移）或宫旁组织目前被归为IIIB期<sup>[59, 90]</sup>。切缘阳性是局部复发和死亡的危险因素，患者更有可能接受阴道穹窿近距离加量放射治疗<sup>[158, 159]</sup>。宫颈/宫旁/阴道切缘处的血管浸润不应视为切缘阳性。

宫颈/宫旁/阴道切缘距肿瘤较近可能提示复发风险增加，可考虑辅助放射治疗<sup>[160]</sup>。但是，肿瘤距切缘距离多少为“较近”尚缺乏统一标准。肿瘤距切缘的距离是非核心要素；在报告时，切缘距离应以毫米为单位。

## 淋巴结状态

淋巴结状态是子宫内膜癌的重要预后因素，对于肿瘤分期和辅助治疗方案的确定至关重要。根据FIGO分期系统，淋巴结转移将提高肿瘤分期（盆腔和主动脉旁淋巴结转移的分期分别为IIIC1和IIIC2）<sup>[59]</sup>。尽管一项大型回顾性研究表明广泛淋巴结清扫能带来治疗获益，尤其是对浆液性肿瘤<sup>[163]</sup>，但在随机临床试验中淋巴结切除并未带来治疗上的获益<sup>[161-163]</sup>。

术中冰冻切片病理检查有助于评估淋巴结转移<sup>[164]</sup>。但该技术存在检测微转移和孤立肿瘤细胞方面存在局限性<sup>[165]</sup>。值得



注意的是，只有当诊断结果会直接影响后续治疗时，术中冰冻切片检查才适用。为了避免组织损耗，不建议连续切片。冰冻组织块经福尔马林固定和石蜡包埋后，对无淋巴结转移者应进行超分期检查。

术中切除的淋巴结包括区域淋巴结（宫颈旁淋巴结、宫旁淋巴结、各组盆腔淋巴结，如闭孔淋巴结、髂内、髂外和髂总淋巴结、骶前和骶外侧淋巴结以及主动脉旁淋巴结）或非区域淋巴结（腹股沟淋巴结和其他淋巴结）。应注意的是，非区域淋巴结（包括腹股沟淋巴结）受累属于远处转移。

关于淋巴结状态的核心要素包括不同部位获取的淋巴结数目、转移淋巴结数目和淋巴结转移灶的最大径（用 mm 表示）。对于可能有助于未来研究的参数也可以记录，如淋巴结包膜外侵犯，属于非核心要素。偶尔，切除标本中可见转移性肿瘤，但未见淋巴结组织。

FIGO 分期系统中包括淋巴结状态，与 TNM 系统相似<sup>[59, 89, 90]</sup>。盆腔淋巴结受累为 IIIC1 期，主动脉旁淋巴结受累为 IIIC2 期。TNM 分期中，区域淋巴结转移属于 N 分类，而非区域淋巴结转移是远处转移，属于 M 分类<sup>[89, 90]</sup>。根据 TNM8<sup>[89]</sup>，淋巴结转移可分为宏转移（最大径>2mm）、微转移（最大径>0.2mm，但≤2mm 和/或>200 个细胞）和孤立性肿瘤细胞（最大径≤0.2mm 且≤200 个细胞）。根据受累淋巴结部位，宏转移分期为 pN1 或 pN2（盆腔淋巴结为 pN1，主动脉旁淋巴结为 pN2），微转移分期为 pN1mi 或 pN2mi（同样取决于受累淋巴结部位），孤立肿瘤细胞分期为 pN0 (i+)；孤立肿瘤细胞不会提高肿瘤分期<sup>[89, 90, 166, 167]</sup>。

大体检查是对淋巴结进行全面组织学评估的重要步骤。对 2mm 及以下的淋巴结需全部包埋。对大于 2mm 的淋巴结，应垂直于长轴方向每隔 2~3mm 进行切片并全部送检。

评估淋巴结状态的传统方法，是切除肉眼可见的肿大和可疑淋巴结或进行系统性淋巴结切除。新近建立并发展的子宫内膜癌前哨淋巴结活检技术，可作为系统性和选择性淋巴结切除术的替代方法。多项研究证实，前哨淋巴结活检对确定早期子宫内膜癌淋巴结状态具有高敏感性，并强调了其在选择治疗方案中的价值<sup>[168-171]</sup>。目前，吡啶菁绿被认为是最可靠的示踪剂，将其注射到宫颈内可获得最高的检出率<sup>[172, 173]</sup>。

前哨淋巴结活检的优势之一在于，通过对一个或几个淋巴结的精确检查，即可获得对淋巴结阳性病例的高检出率。通过病理超分期结合 IHC 技术，能够检测到孤立肿瘤细胞、微转

移和较小的宏转移。此外，前哨淋巴结活检可显著降低术后并发症风险，尤其是无需切除盆腔淋巴结降低了下肢淋巴水肿的发生率<sup>[174, 175]</sup>。

Kim 等的研究表明，低危型子宫内膜癌患者（子宫肌层浸润<50%，低组织学分级）中 6% 为前哨淋巴结阳性，其中一半经病理超分期诊断<sup>[176]</sup>。肿瘤局限于子宫内膜层的患者中未发现前哨淋巴结阳性，故对此类患者可豁免前哨淋巴结活检<sup>[177]</sup>。但这通常在子宫切除术后才能确认。

淋巴结微转移与不良预后相关，尤其是未接受辅助治疗的患者<sup>[178]</sup>。没有证据表明淋巴结存在孤立肿瘤细胞对患者的预后存在影响，其肿瘤分期为 pN0 (i+)。几项大型随机临床试验表明，淋巴结分期并不影响患者生存，但提供了与病变范围和辅助治疗方案选择相关的信息<sup>[161-163]</sup>。根据 2020 ESGO-ESTRO-ESP 指南<sup>[14]</sup>，前哨淋巴结活检可用于低/中危患者的分期，对无子宫肌层浸润的患者可以豁免。由于存在术后并发症风险且淋巴结阳性比例较低，不推荐对上述患者进行系统性淋巴结清扫。对于 I/II 期的中高危/高危患者，应进行手术淋巴结分期，前哨淋巴结活检是系统淋巴结切除术的可替代方案<sup>[179]</sup>。

前哨淋巴结经常规组织病理检查为阴性时，建议超分期以获取更具价值的临床信息<sup>[180, 181]</sup>。值得注意的是，如果前哨淋巴结超分期阴性，主动脉旁淋巴结发生孤立转移的可能性较小<sup>[14, 181]</sup>。已有几种超分期方法发表，但尚未确定首选的标准化技术。超分期需要以确定间隔切片，并进行 HE 染色和广谱角蛋白免疫组化染色，旨在提高微转移和孤立肿瘤细胞的检出率。有证据表明，不同方法的检出结果之间没有显著差异<sup>[180-183]</sup>。以下为两种检出结果无明显差异的超分期方法：

(1) 以 250 $\mu$ m 的间隔切 5 个层面，每个层面连续切 3 张切片，1 张 HE 染色，2 张白片；如 HE 为阴性，取第一层面的白片行广谱角蛋白免疫组化染色；(2) 以 250 $\mu$ m 的间隔切 1 个层面，连续切 3 张切片，1 张 HE 染色，2 张白片；如 HE 为阴性，取白片行广谱角蛋白免疫组化染色<sup>[180]</sup>。还有一种方法是，以 50 $\mu$ m 的间隔切 5 个层面，行 HE 染色和广谱角蛋白免疫组化染色。

## 辅助检查

### 错配修复 (MMR) 蛋白的免疫组化检测与 MLH1 启动子甲基化

建议对子宫内膜癌病例行 MMR 蛋白免疫组化检测，对



MLH1 或 PMS2 表达缺失的病例行 MLH1 启动子甲基化检测。

子宫内膜癌是 Lynch 综合征（或称遗传性非息肉病性结直肠癌）患者最常发生的肿瘤之一<sup>[185, 186]</sup>。约 3% 的子宫内膜癌、~10% 的错配修复缺陷/微卫星不稳定（MMRd/MSI）型子宫内膜癌与 MMR 基因 MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 或相关基因 EPCAM 的胚系突变存在因果关系<sup>[187]</sup>。“组成型甲基化 Constitutive methylation”也是 Lynch 综合征的一种罕见病因<sup>[188]</sup>。

对子宫内膜癌患者进行 MMR 状态/微卫星不稳定性（MSI）检测是十分重要的，原因如下：

（1）诊断价值，MMRd/MSI 有助于诊断子宫内膜样癌（与浆液性癌或 HPV 相关性宫颈癌鉴别）。

（2）筛查价值，有助于筛选潜在的 Lynch 综合征患者<sup>[189]</sup>。

（3）预后价值，作为 TCGA 替代分子分型的一部分<sup>[190]</sup>。

（4）治疗价值，对免疫检查点抑制剂的疗效有预测作用<sup>[191]</sup>。

针对个人史和家族史进行的临床筛查会遗漏很大一部分女性 Lynch 综合征患者，因为高达 75% 的患者不符合修订版 Bethesda 指南的标准<sup>[192]</sup>。ISGyP 推荐对所有年龄段子宫内膜癌患者进行 MMR 状态/MSI 检测（最好是刮宫或活检标本）<sup>[184]</sup>。曼彻斯特国际共识小组等其他组织也推荐在条件允许时进行上述检测<sup>[193]</sup>。在子宫内膜癌患者中识别出 Lynch 综合征患者有助于预防第二肿瘤的发生，并可通过风险管理和加强监测降低患者家庭成员的癌症发病率。

MSI 可通过不同方法检测，包括基于聚合酶链反应（PCR）的方法<sup>[192, 194, 195]</sup>和二代测序<sup>[196]</sup>。二代测序在此领域的应用仍处于验证阶段。IHC 也可以准确预测 MSI。

IHC 检测性价比高，多数病理科均在使用。ISGyP 指南推荐 IHC 作为 MMRd 的最佳检测方法和 MSI 的间接检测方法<sup>[184]</sup>。IHC 评估四种 DNA 错配修复蛋白的表达，包括 MLH1、PMS2、MSH6 和 MSH2。简化版 IHC 仅包括 PMS2 和 MSH6，当 PMS2 表达缺失时再增加 MLH1 检测，当 MSH6 表达缺失时再增加 MSH2 检测<sup>[197]</sup>。对 MLH1 和 PMS2 表达缺失的病例应进行 MLH1 启动子甲基化检测<sup>[198]</sup>，若存在高甲基化可基本排除 Lynch 综合征。存在 MMRd 但无 MLH1 启动子甲基化的子宫内膜癌患者应接受遗传咨询，

考虑行胚系突变检测。

当标本的分析前质控较差，如固定不当或延迟固定时，IHC 可能无法提供有效信息。此外，有时胚系基因异常并不导致 MMR 蛋白表达异常。在这些情况下，应当采用基于 PCR 的方法评估 MSI。这对于 MMR 蛋白 IHC 检测无异常、但高度怀疑有 Lynch 综合征家族史的患者尤为重要。采用 PCR 相关方法检测 MSI 一般需要同时检测正常组织和肿瘤组织，不过最近提出了一种只需要检测肿瘤组织的方法<sup>[199]</sup>。

对于女性 Lynch 综合征患者而言，75 岁前其结直肠、子宫内膜、卵巢、上消化道、泌尿系统及脑部的累积患癌风险取决于特定基因突变。MLH1 胚系突变患者上述各部位的癌症累积发病率分别为 46%、43%、10%、21%、8%、1%；MSH2 胚系突变者为 43%、57%、17%、10%、25%、5%；MSH6 胚系突变者为 15%、46%、13%、7%、11%、1%<sup>[200]</sup>。相比之下，PMS2 突变主要与结肠癌和子宫内膜癌风险的中度增加相关，80 岁前累积发病率分别为 12% 和 13%<sup>[201]</sup>。

### 子宫内膜癌的 TCGA 分子分型

基于 TCGA 的子宫内膜癌分子分型是报告的非核心要素。迄今为止，子宫内膜癌的诊断和分类主要依据肿瘤的镜下表现<sup>[5]</sup>。不同的组织学类型对应不同的分子特征、镜下表现、前驱病变和自然病程<sup>[22]</sup>，尽管多因素分析显示肿瘤的 FIGO 分期和分级比组织学类型更具预后价值。遗憾的是，根据组织学形态对子宫内膜癌患者进行分型时，观察者间的可重复性不佳。虽然低级别（FIGO I 级和 II 级）子宫内膜样癌（占子宫内膜癌的 70%）的诊断具有较好的可重复性，但对于典型的浆液性癌和透明细胞癌，约 10% 的病例中观察者间的一致性较差。上述问题在高级别子宫内膜癌中更为显著<sup>[25-27]</sup>，高级别子宫内膜样癌和浆液性癌的镜下表现和免疫组化特点有相似之处。

TCGA 整合了子宫内膜癌基因组、转录组和蛋白质组的特征<sup>[4]</sup>。根据外显子测序结果可将子宫内膜癌分为 4 组。1 组占子宫内膜癌的 7%，肿瘤 DNA 聚合酶ε（DNAPolymerase epsilon, POLE）的核酸外切酶结构域中存在体细胞热点失活突变和非常高的突变负荷（超突变）。FIGO 分级 3 级的子宫内膜样癌大多属于 1 组，其中一些形态上类似浆液性癌。不论分级如何，1 组子宫内膜癌预后良好，尽管并未在近期所有文献中得到证实<sup>[4, 202-204]</sup>。2 组和 3 组的无进展生存率接近，



低于1组而高于4组。进一步研究表明,2组和3组均存在组内异质性,可依据基因组学进一步分组,其中一些组别预后较好,另一些预后不良<sup>[4, 205-207]</sup>。2组占子宫内膜癌的28%,主要包括存在MSI(高突变)的子宫内膜样癌,通常伴有MLH1启动子高甲基化和高突变率。3组占子宫内膜癌的39%,主要包括低拷贝数变异和低突变负荷的子宫内膜样癌,同时缺乏POLE突变和高MSI(MSI-H)。3组也称作“无特异性分子改变型”(no specific molecular profile, NSMP)。4组(浆液样或高拷贝数)占子宫内膜癌的26%,具有低突变率、普遍存在(95%)TP53突变和非常差的预后。4组多为浆液性癌,也有近25%为子宫内膜样癌(多为高级别)、透明细胞癌和癌肉瘤。

为了将TCGA分子分型应用于临床实践,不同的研究小组提出简化分型方法来替代复杂的肿瘤图谱<sup>[190, 206, 207]</sup>。该替代分型方案需要3种免疫组化标记物检测(p53、MSH6和PMS2)和1种分子检测(POLE突变分析)。一些研究已经证明了TCGA替代分型方法的预后价值,ISGyP也推荐了该方案<sup>[61, 184, 205]</sup>。

根据该替代分型方案,具有致病性POLE突变的肿瘤属于超突变型,MSH6或PMS2的异常表达对应于高突变型,p53的异常表达(突变型)对应于高拷贝数型。NSMP型的定义为不存在POLE突变且MSH6、PMS2和p53正常表达的肿瘤<sup>[190, 207]</sup>。

TCGA替代分型方案已被证实对高级别子宫内膜样癌(包括介于子宫内膜样癌和浆液性癌之间的灰区病例)尤为有效。高级别子宫内膜样癌曾被认为是一种侵袭性肿瘤,与浆液性癌类似。但TCGA替代分型的应用表明,高级别子宫内膜样癌伴致病性POLE突变的预后较好,而伴p53异常表达的预后很差。MSI-H型和NSMP型3级子宫内膜样癌的预后介于上述两者之间<sup>[36]</sup>。该替代分型方案也可能应用于透明细胞癌<sup>[208]</sup>、未分化癌<sup>[42]</sup>、神经内分泌癌<sup>[209]</sup>和癌肉瘤<sup>[210]</sup>,但由于最初TCGA分型的论文中并未包括上述肿瘤类型<sup>[4]</sup>,这些应用仍被认为是研究性质的。绝大多数低级别子宫内膜样癌为NSMP型或MSI型,伴POLE突变或TP53异常的不到10%。此外,绝大多数(95%)浆液性癌属于TP53异常型。

关于将分子分型应用于所有子宫内膜癌还是仅用于诊断上具有挑战性的高级别肿瘤,目前仍存在争议。影响我们基于基因组分型选择治疗方案的一个重要因素是,目前多数证据是回

顾性的,前瞻性研究(如PORTEC 4a)仍在进行中。此外,分子分型所需的条件(尤其是对于POLE突变的检测)并不总是具备的。反对广泛应用分子分型的最重要论据是,迄今为止的研究尚未证实应用TCGA分子分型进行风险分层优于欧洲肿瘤内科学会(ESMO)提出的分类,后者依据临床病理学信息进行风险分层<sup>[190]</sup>。支持TCGA分子分型的证据多数来源于2个大型回顾性队列研究<sup>[190, 207]</sup>。此外,关于POLE突变检测存在2个难题:区分致病性和非致病性突变<sup>[211]</sup>,以及超突变(即致病性POLE突变)与继发性的TP53和/或多个DNA MMR基因突变的共存<sup>[212]</sup>。这些具有“多重分类标签”的病例无论MMR或p53状态如何,仍具有POLE突变型的良好预后,但这个领域还在不断进展。

### 其他标记物

IHC可能有助于诊断。对于子宫内膜样癌和浆液性癌的鉴别诊断,DNA MMR蛋白、PTEN和/或ARID1A表达缺失倾向子宫内膜样癌,p53异常染色和p16过度表达在浆液性癌和子宫内膜样癌中均可出现,但更常见于浆液性癌<sup>[213]</sup>。Napsin A、HNF1-β和AMACR(结合ER阴性)有助于诊断透明细胞癌<sup>[214, 215]</sup>。细胞角蛋白染色、EMA、PAX8和E-钙粘蛋白的组合有助于鉴别未分化癌和高级别子宫内膜样癌,前者对这些标记物的表达显著降低。神经内分泌标记物有助于诊断神经内分泌肿瘤<sup>[56]</sup>,GATA3、TTF1、CD10和calretinin有助于诊断中肾样腺癌<sup>[54, 55]</sup>。最后,包括p16、ER、PR和高危型HPV原位杂交的一组检测有助于排除HPV相关性宫颈腺癌<sup>[143]</sup>。

一些免疫组化标记物具有预后和预测价值。HER2过表达和/或HER2基因扩增见于25-30%的子宫内膜浆液性癌<sup>[216-218]</sup>和14%的子宫内膜癌肉瘤<sup>[219]</sup>。HER2表达和基因扩增常具有肿瘤内异质性,评估HER2状态时应予以考虑<sup>[216, 220]</sup>。子宫内膜浆液性癌患者中HER2阳性者的无进展生存期和总生存期更差<sup>[221]</sup>,但可以在标准化疗方案中增加曲妥珠单抗靶向治疗<sup>[222, 223]</sup>。近期研究表明,HER2扩增是子宫内膜癌分子分型中p53异常型的特征,并不局限于浆液性癌<sup>[224]</sup>。尽管目前对于子宫内膜癌尚无官方的HER2评估指南,但最近基于临床试验的成功经验提出了一套建议新标准<sup>[225]</sup>。

L1CAM被认为是NSMP型子宫内膜癌中提示具有侵袭性行为的标志物,与非子宫内膜样癌的组织学形态、远处转移和生存率差相关<sup>[226-228]</sup>。有人认为低级别子宫内膜样癌中



CTNNB1 突变（但 IHC 未必表现为  $\beta$ -catenin 的核表达）与生存率降低相关，但这一观点未被普遍接受<sup>[207, 229, 230]</sup>。

ER 与子宫内膜样癌的生物行为学和生存率相关<sup>[231, 232]</sup>。ER/PR 有助于肿瘤分类，对一些临床医生的治疗决策也很重要，但对于初始子宫切除标本的检测结果能否反映肿瘤复发时的 ER/PR 状态仍存在争议。最近的一篇系统综述证实，在 ER 和 PR 阳性肿瘤中（尤其是 ER/PR 阳性结果是在转移性肿瘤中得到确认者），内分泌治疗的应答率有所提高<sup>[233]</sup>。

WT1 有助于鉴别子宫内膜原发的浆液性癌和卵巢-输卵管高级别浆液性癌，其阳性表达多见于后者。然而，30%~40% 的子宫内膜浆液性癌也可有一定程度的 WT1 表达<sup>[234]</sup>。

### 病理学证实的远处转移

记录已知的转移性病变是病理报告的重要组成部分。应尽可能详细地记录转移部位、标本类型（组织学/细胞学）等信息，以及既往相关的手术病理学或细胞病理学标本。

### 临时病理分期

病理分期作为核心要素之一，应当在病理报告中呈现。本数据集集中使用“临时病理分期”一词表示所提供的病理分期可能并不是肿瘤的最终分期，应在多学科会议上结合所有病理、临床和影像学信息而确定肿瘤的最终分期<sup>[59, 89, 90, 235]</sup>。

可根据本单位情况选用最新版本的 FIGO 分期系统或 TNM 分期系统，也可以两者同时使用<sup>[59, 89, 90, 235]</sup>。FIGO 系统在国际上广泛使用，也是大多数临床试验和研究选用的分期系统。但许多地区习惯或强制使用 UICC 或 AJCC 版本的 TNM 系统<sup>[89, 90]</sup>。FIGO 与编写 TNM 系统的机构合作并达成协议，采纳 FIGO 分期系统的更新。通常，FIGO 分期系统的更新要点后续会被纳入 TNM 系统（包括 UICC 和 AJCC 两个版本）。除了术语上的细微差异，UICC 与 AJCC 的第 8 版系统基本一致。

诊断肿瘤后，应采取各种适当方式（临床、影像学、病理学）进行分期。虽然治疗后不应改变原始肿瘤分期，但 TNM 系统允许在非手术治疗（如化疗和放疗）后对手术切除标本进行分期。此时，如果选择在病理报告中提供分期，则应在分期前加上“y”，表明是治疗后分期。

McCluggage 建议<sup>[106]</sup>：“当肿瘤累及 FIGO（或 TNM）分期系统中没有特别提到的部位时，病理医生应当了解其正确分期。盆腔浆膜结构（直肠子宫陷凹、膀胱、乙状结

肠浆膜）受累为 IIIA 期，网膜和腹腔腹膜受累为 IVB 期。”

C Wittekind 等人编写的参考材料《TNM 分期补充手册：关于统一使用的说明（第 5 版）》可能对分期有所帮助<sup>[236]</sup>。

### 非核心要素

子宫内膜癌病理报告的非核心要素见表 2，具体描述如下。

#### 临床信息

癌症家族史（包括各种遗传性肿瘤综合征，尤其是 Lynch 综合征）非常重要。此外，报告既往肿瘤史、新辅助治疗（包括内分泌治疗）病史和其他任何可能与病理诊断相关的临床信息也是有帮助的。

#### 肿瘤部位

根据解剖学定义，子宫下段始于宫体呈漏斗状向下变窄处，止于宫颈内口。子宫底指输卵管子宫口水平以上的子宫部分。

子宫内膜癌累及子宫下段具有特殊意义。起源于子宫下段的肿瘤更常与 MMR 蛋白缺失相关<sup>[153, 237]</sup>。早期子宫内膜癌累及子宫下段是淋巴结转移的预测因素，也是远处复发和死亡的独立不良预后因素<sup>[140, 238-240]</sup>。

来源于子宫体的子宫内膜癌可延伸至子宫下段，对此应予以报告。子宫下段子宫内膜癌与宫颈内膜癌的鉴别诊断对于分期、预后和治疗方式都很重要，但有时不易鉴别。

#### 肿瘤最大直径

研究表明，子宫内膜样癌的肿瘤体积较大与 LVI、淋巴结转移和/或复发风险的增加显著相关。然而，对“体积较大”的定义从最大直径  $\geq 20\text{mm}$  至  $\geq 50\text{mm}$  不等<sup>[241-248]</sup>。有些研究并未发现肿瘤最大直径  $\geq 20\text{mm}$  与预后的相关性<sup>[102, 249]</sup>。

推荐报告肿瘤最大直径；其它尺寸信息无需报告。肿瘤最大直径可以通过大体或镜下评估，也可以二者结合<sup>[91]</sup>。

#### 网膜切除标本

目前，许多（并非所有）中心对高级别子宫内膜癌患者均行网膜切除术<sup>[90]</sup>，包括 3 级的子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌和癌肉瘤等<sup>[140]</sup>。一些中心也对 I 级和 II 级子宫内膜样癌患者行网膜切除术<sup>[140]</sup>。

对网膜组织进行全面的大体检查十分重要<sup>[138]</sup>。取材时应



应以 5mm 为间隔，以便检出小病灶<sup>[16]</sup>。对明显的病变可以只取 1-2 个组织块，但未见明显病变时建议至少取材 4 块<sup>[138]</sup>。有研究表明，若取材大于等于 10 块，对肉眼正常的网膜组织发现镜下病变的检测敏感性将提高到 95%<sup>[250]</sup>。

## 组织块编码

应记录所有组织块的来源/名称。这些信息最好记录在最终病理报告中，这对于可能进行的内部或外部会诊来说尤为重要。会诊医师需要清楚每个组织块的来源，以便提供适当的专家意见。如果这些信息未包含在最终报告中，则应被记录在计算机系统中并传递给会诊医师。在某些情况下，留取标本的数

字图像和记录组织块的来源会很有帮助。

记录组织块的来源/名称还有助于后续进行免疫组化、分子检测、临床试验或其他相关研究时提取蜡块。

## 宫颈表面或隐窝受累

根据 2009 版 FIGO 分期系统，宫颈表面黏膜或隐窝上皮受累（不伴宫颈间质浸润）不影响肿瘤分期，是非核心要素<sup>[59]</sup>。但它是局部复发的潜在危险因素，对此类患者应考虑辅助放疗<sup>[91]</sup>。在两项前瞻性随机临床试验 PORTEC-2 和 GOG #99 中，具有宫颈表面或隐窝受累（1988 版 FIGO 分期 IIA 期）等中高危因素的患者，通过术后放疗（阴道近距离放疗或盆腔

表2. 子宫内膜癌病理报告的非核心要素

临床	大体	镜下	其他
临床信息	肿瘤部位	肿瘤的组织学类型*	辅助检查 †
肿瘤或肿瘤相关综合征家族史	肿瘤最大直径	神经内分泌癌亚型	免疫组化
既往肿瘤史	网膜组织大小	癌肉瘤 (NOS) 上皮成分比例 (%)	分子检测
既往治疗史	组织块编码	癌肉瘤 (NOS) 肉瘤成分比例 (%)	TCGA 分子分型
其他		同源性或异源性	其他
		子宫肌层浸润 ‡	
		子宫肌层浸润模式	
		癌浸润肌层深度占子宫肌壁的百分比	
		癌浸润肌层的厚度	
		肌层浸润癌灶距浆膜的距离	
		宫颈表面或隐窝受累情况	
		子宫下段受累情况	
		宫颈间质浸润情况 §	
		宫颈间质浸润深度	
		宫颈间质浸润百分比	
		腹膜活检	
		具体部位	
		腹腔冲洗液细胞学检查	
		切缘状态 ¶	
		肿瘤距宫颈旁软组织切缘的最近距离	
		肿瘤距宫颈阴道部/阴道断端切缘的最近距离	
		背景子宫内膜	
		淋巴结状态	
		淋巴结被膜外侵犯	

\*神经内分泌癌亚型、癌肉瘤中上皮和肉瘤成分比例、肉瘤成分的同源性或异源性是非核心要素；肿瘤的组织学类型是核心要素。

†对 MMR 蛋白以外其他免疫组化结果、分子检测结果、基于癌症基因组图谱 (TCGA) 的分子分型、其他检查以及辅助检查的蜡块编号属于非核心要素；MMR 检测是核心要素 (表1)。

‡子宫肌层浸润模式、癌浸润肌层深度占子宫肌壁的百分比和肌层浸润癌灶距浆膜的距离是非核心要素；是否存在子宫肌层浸润，以及浸润深度 < 50% 或 ≥ 50% 是核心要素 (表1)。

§宫颈间质浸润深度及百分比是非核心要素；宫颈间质浸润情况是核心要素 (表1)。

¶肿瘤组织距最近切缘的距离是非核心要素；宫颈旁软组织和宫颈阴道部/阴道断端切缘状况是核心要素 (表1)。

NOS, 非特指类型；TCGA, 癌症基因组图谱。



放疗)可获得更好的肿瘤局部控制(局部复发率降低)<sup>[132, 251-253]</sup>。虽然上述研究未证实总生存率获益,但近期一项大型回顾性队列研究(超过14000例患者)表明,接受辅助放疗可提高IIA期(FIGO1988)患者的总生存率<sup>[254]</sup>。

美国放射肿瘤学会和妇科肿瘤学会编写的现行临床实践指南参考了PORTEC-2和GOG#99中关于辅助放疗的试验结果<sup>[255, 256]</sup>。

## 子宫下段受累

如肿瘤部位一节所述,子宫下段受累与宫颈表面或隐窝受累相似,虽然不影响肿瘤的FIGO分期,但同样是局部和远处复发的潜在危险因素,对此类患者应考虑辅助放疗<sup>[238]</sup>。子宫下段是否受累是报告的非核心要素。由于子宫下段肿瘤常与Lynch综合征有关,故记录子宫下段受累具有重要意义<sup>[237]</sup>。

## 宫颈间质浸润深度

美国国立综合癌症网络(NCCN)子宫肿瘤临床实践指南将深层宫颈间质浸润列为II期子宫内膜癌患者的不良危险因素<sup>[257]</sup>。手术分期为II期的子宫内膜癌患者应优选外放射治疗;对于宫颈间质仅有微小浸润、宫体和宫颈以外无肿瘤累及的低级别子宫内膜癌患者,也可选择阴道近距离放疗<sup>[257]</sup>。

关于“宫颈间质微小浸润”目前还缺乏明确定义。Orezzoli等2009年进行的一项单中心回顾性研究将宫颈间质浸润分为4个亚组( $\leq 1\text{mm}$ ;  $>1$ 且 $\leq 3\text{mm}$ ;  $>3$ 且 $\leq 5\text{mm}$ ;  $>5\text{mm}$ ),发现与生存率没有统计学相关性<sup>[258]</sup>。Barnes等的单中心回顾性研究表明,对浸润深度不超过宫颈间质1/2的低级别子宫内膜癌患者仅给予近距离放疗预后良好<sup>[259]</sup>。宫颈间质浸润的绝对深度和占宫颈壁的百分比都是非核心要素。

## 腹腔冲洗液细胞学检查

腹腔冲洗液细胞学检查不再属于FIGO分期系统的一部分,但其检查结果有助于风险分层。应在多学科会议讨论是否进行辅助治疗。在浆液性癌中,腹腔冲洗液细胞学阳性是独立的预后因素(与分期无关),对于其它浸润性癌报告这一要素也很重要<sup>[59, 257, 260, 261]</sup>。

在没有其他子宫外播散证据的情况下,腹腔冲洗液阳性的预后意义在文献中缺乏共识。目前尚不清楚宫腔镜检查或手术是否会影响腹腔冲洗液的细胞学结果<sup>[91]</sup>。FIGO和UICC建议

报告腹腔冲洗液的阳性结果,但不改变肿瘤分期<sup>[59, 89]</sup>。

## 背景子宫内膜

背景子宫内膜可提供有关肿瘤发病机制的信息,并具有一定预后意义<sup>[140]</sup>。间质的前蜕膜改变和Arias-Stella反应是术前进行过内分泌治疗的证据<sup>[262]</sup>。对此应在“其他”项下报告。

不伴非典型的增生可能是长期暴露于无孕激素拮抗的雌激素作用所致,而非典型增生/子宫内膜上皮内瘤变是肿瘤性腺体克隆性增生的表现<sup>[263, 264]</sup>。这些病变易于发展为子宫内膜样癌<sup>[265-267]</sup>。浆液性癌通常发生在萎缩性子宫内膜背景下,但对于其真正的前驱病变仍存争议。浆液性子宫内膜上皮内癌被认为是一种在原有腺体内生长的浆液性癌,但也有发生子宫外转移的潜能。因此,它被认为是一种癌而非癌前病变<sup>[268, 269]</sup>。透明细胞癌的癌前病变尚未明确<sup>[270, 271]</sup>。

发生在子宫内膜息肉内的癌可能为子宫内膜样癌或浆液性癌,后者更常见<sup>[272]</sup>。为了证明肿瘤发生于子宫内膜息肉而非累及息肉,肿瘤应局限于息肉内。通常需要子宫切除标本证实。

虽然化生常见于良性子宫内膜,但乳头状化生和桑葚样化生等类型可能与同时发生的或后续发生的子宫内膜非典型增生和子宫内膜癌相关<sup>[273, 274]</sup>。乳头状黏液化生和复杂性黏液腺体增生易发展为伴黏液分化的子宫内膜样癌<sup>[34, 275]</sup>。

## 讨论

本次ICCR子宫内膜癌数据集是对2011版数据集的更新,包括核心要素和非核心要素的重大变化。鉴于过去10年子宫内膜癌病理报告的重大进展,包括2020年WHO发布的第5版女性生殖系统肿瘤分类<sup>[5]</sup>和2013年发表的子宫内膜癌TCGA分子分型<sup>[4]</sup>,有必要对数据集进行修订。其他方面也有重要的信息更新,如LVI对子宫内膜癌的预后意义。最新研究表明,与“局灶性”或“无”LVI的子宫内膜癌相比,“广泛”或“大量”LVI与预后不良相关。

核心要素中,与先前数据集相比最显著的变化包括:

(1) 提供了更多有关送检标本的详细信息。

(2) 根据2020WHO分类更新了组织学分型,纳入了鳞状细胞癌、中肾和中肾样腺癌<sup>[54, 55]</sup>及胃肠型黏液癌等“新”肿瘤类型。将癌肉瘤归入上皮性恶性肿瘤,并更新了混合性癌的诊断标准。

(3) 纳入广泛/大量LVI和局灶性LVI的鉴别,因为在某些临床指南中,其具有重要的预后价值且与肿瘤风险分层相关。



(4) 关于附件受累部位以及同时发生性肿瘤与转移性附件受累的鉴别, 提供了更多详细信息。

(5) 更精确地描述了切缘状态, 包括宫颈旁软组织切缘和宫颈阴道部/阴道断端的切缘。

(6) 更详细地描述了淋巴结状态, 包括前哨淋巴结、淋巴结受累范围以及最大淋巴结转移灶的最大直径等信息。

(7) 更新了核心辅助检查, 包括 MMRd 的评估以及 MLH1 和 PMS2 表达缺失时的 MLH1 启动子甲基化检测。MMR 状态不仅具有诊断和预后价值, 也是免疫治疗的预测性生物标记物和 Lynch 综合征患者筛查流程的一部分。

非核心要素中, 与先前数据集相比最显著的变化包括:

(1) 包含了更详细的临床信息, 如癌症家族史、既往肿瘤史和既往治疗史。这在病理学解释和临床病理相关性方面具有重要意义。

(2) 增加了行网膜切除术时对网膜尺寸的报告。

(3) 纳入了子宫肌层浸润模式 (普通浸润型、恶性腺瘤样、推挤性或膨胀性、MELF 型)。

(4) 更精准地定义了宫颈间质浸润深度, 对辅助治疗的临床决策可能很重要。

(5) 更新了一些非核心辅助检查, 包括有助于诊断和预后的 IHC 和分子检测。TCGA 分子分型也被列为非核心要素。这是一个不断发展的领域, 当正在进行的前瞻性临床试验有更多科学证据分析和发表后, 可能需要更新相关内容。

## 总结

本文描述了 ICCR 子宫内膜癌报告数据集的修订过程。本数据集概述了子宫内膜癌切除标本病理报告中应记录的核心要素, 以及可包含的非核心要素。这些推荐由一组国际妇科病理专家和一位临床专家共同制定, 详细说明了每个要素的响应值, 并提供了解释性说明/评论。这种国际公认的、基于循证医学证据的、结构化的病理报告数据集有助于推进病理报告和患者管理的最佳实践和国际标准化, 并有助于未来的癌症研究和标准制定。

**致谢:**感谢 ISGyP 对本数据集的支持。感谢 ICCR 的 Meagan Judge 提供专业的编辑和数据集管理。

## 参考文献

1. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al.

set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 2015;28:1101-22.

2. Churg A, Attanoos R, Borczuk AC, et al. Dataset for reporting of malignant mesothelioma of the pleura or peritoneum: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:1104-10.

3. Nicholson AG, Detterbeck F, Marx A, et al. Dataset for reporting of thymic epithelial tumours: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology* 2017;7:522-38.

4. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.

5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, *WHO Classification of Tumours (Vol 4)*, 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020.

6. Merlin T, Weston A, Tooher R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian "levels of evidence". *BMC Med Res Methodol* 2009;9:34.

7. International Collaboration on Cancer Reporting. Uterine malignant and potentially malignant mesenchymal tumours histopathology reporting guide. Available at: <http://www.iccrcancer.org/datasets/published-datasets/female-reproductive>. Accessed August 31, 2021.

8. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, *WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4—Corrigenda June 2021*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>. Accessed June 16, 2021.

9. Landoni F, Maneo A, Zupardiel I, et al. Class I versus class III radical hysterectomy in stage



- IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:203–9.
10. Ware RA, van Nagell JR. Radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy: indications, technique, and complications. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:e1–10.
  11. Marin F, Plesca M, Bordea CI, et al. Types of radical hysterectomies: from Thoma Ionescu and Wertheim to present day. *J Med Life* 2014;7:172–6.
  12. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multiinstitutional study about 21 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:880–4.
  15. Schmidt AM, Imesch P, Fink D, et al. Pelvic exenterations for advanced and recurrent endometrial cancer: clinical outcomes of 40 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:716–21.
  14. Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch* 2021:153–90.
  15. Picerno TM, Wasson MN, Gonzalez Rios AR, et al. Morcellation and the incidence of occult uterine malignancy: a dual-institution review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:149–55.
  16. Malpica A, Euscher ED, Hecht JL, et al. Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: recommendations of the international society of gynecologic pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S9–s24.
  17. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405–15.
  18. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:16–41.
  19. Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997;81:228–32.
  20. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10–7.
  21. Bokhman Ia V, Vishnevskĭ AS. 2 pathogenetic variants of corpus uteri cancer. *Akush Ginekol (Mosk)* 1984:34–7.
  22. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017;145:200–7.
  23. Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene* 2013;32:403–13.
  24. Kurman RJ, Visvanathan K, Shih Ie M. Bokhman's dualistic model of endometrial carcinoma. Revisited. *Gynecol Oncol* 2013;129:271–2.
  25. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:874–81.
  26. Hoang LN, McConechy MK, Köbel M, et al. Histotypegenotype correlation in 36 high-grade endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1421–32.
  27. Murali R, Davidson B, Fadare O, et al. High-grade endometrial carcinomas: morphologic and immunohistochemical features, diagnostic challenges and recommendations. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S40–s63.
  28. Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol* 2010;27:226–40.
  29. Gatus S, Matias-Guiu X. Practical issues in the diagnosis of serous carcinoma of the endometrium. *Mod Pathol* 2016;29(suppl 1):S45–58.
  30. Darvishian F, Hummer AJ, Thaler HT, et al. Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic



- cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1568–78.
31. Garg K, Soslow RA. Strategies for distinguishing low-grade endometrioid and serous carcinomas of endometrium. *Adv Anat Pathol* 2012;19:1–10.
  32. Bartosch C, Manuel Lopes J, Oliva E. Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. *Adv Anat Pathol* 2011;18:415–37.
  33. Rauh-Hain JA, Vargas RJ, Clemmer J, et al. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium compared with endometrioid endometrial cancer: a SEER analysis. *Am J Clin Oncol* 2016;39:43–8.
  34. Rawish KR, Desouki MM, Fadare O. Atypical mucinous glandular proliferations in endometrial samplings: follow-up and other clinicopathological findings in 41 cases. *Hum Pathol* 2017;63:53–62.
  35. Wong RW, Ralte A, Grondin K, et al. Endometrial gastric (gastrointestinal)-type mucinous lesions: report of a series illustrating the spectrum of benign and malignant lesions. *Am J Surg Pathol* 2020;44:406–19.
  36. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018;42:561–8.
  37. Soslow RA, Pirog E, Isacson C. Endometrial intraepithelial carcinoma with associated peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:726–32.
  38. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res* 2013;3:70–95.
  39. Fadare O, Parkash V, Dupont WD, et al. The diagnosis of endometrial carcinomas with clear cells by gynecologic pathologists: an assessment of interobserver variability and associated morphologic features. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1107–18.
  40. Hariri N, Qarmali M, Fadare O. Endometrial serous carcinoma with clear-cell change: frequency and immunohistochemical analysis. *Int J Surg Pathol* 2018;26:126–34.
  41. Han G, Soslow RA, Wethington S, et al. Endometrial carcinomas with clear cells: a study of a heterogeneous group of tumors including interobserver variability, mutation analysis, and immunohistochemistry with HNF-1 $\beta$ . *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:323–33.
  42. Rosa-Rosa JM, Leskelä S, Cristóbal-Lana E, et al. Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas. *Mod Pathol* 2016;29:1390–8.
  43. Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology* 2007;39:134–8.
  44. Busca A, Parra-Herran C, Nofech-Mozes S, et al. Undifferentiated endometrial carcinoma arising in the background of high-grade endometrial carcinoma—expanding the definition of dedifferentiated endometrial carcinoma. *Histopathology* 2020;77:769–80.
  45. Tessier-Cloutier B, Coatham M, Carey M, et al. SWI/SNF-deficiency defines highly aggressive undifferentiated endometrial carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2020;7:144–53.
  46. Matrai CE, Pirog EC, Ellenson LH. Despite diagnostic morphology, many mixed endometrial carcinomas show unexpected immunohistochemical staining patterns. *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:405–13.
  47. Coenegrachts L, Garcia-Dios DA, Depreeuw J, et al. Mutation profile and clinical outcome of mixed endometrioid-serous endometrial carcinomas are different from that of pure endometrioid or serous carcinomas. *Virchows Arch* 2015;466:415–22.
  48. Köbel M, Meng B, Hoang LN, et al. Molecular analysis of mixed endometrial carcinomas shows clonality in most cases. *Am J Surg Pathol* 2016;40:166–80.
  49. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, et al. Issues in the differential diagnosis of uterine low-grade endometrioid carcinoma, including mixed endometrial carcinomas: recommendations from the interna-



- tional society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S25–s39.
50. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Mod Pathol* 2015;28:505–14.
  51. Abdulfatah E, Lordello L, Khurram M, et al. Predictive histologic factors in carcinosarcomas of the uterus: a multiinstitutional study. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:205–15.
  52. Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, et al. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1653–61.
  53. El Hallani S, Arora R, Lin D, et al. Mixed endometrioid adenocarcinoma and Müllerian adenosarcoma of the uterus and ovary clinicopathologic characterization with emphasis on its distinction from carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2021;45:374–83.
  54. Euscher ED, Bassett R, Duose DY, et al. Mesonephric-like carcinoma of the endometrium: a subset of endometrial carcinoma with an aggressive behavior. *Am J Surg Pathol* 2020;44:429–43.
  55. Horn LC, Höhn AK, Krücken I, et al. Mesonephric-like adenocarcinomas of the uterine corpus: report of a case series and review of the literature indicating poor prognosis for this subtype of endometrial adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146:971–83.
  56. Pocrnich CE, Ramalingam P, Euscher ED, et al. Neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2016;40:577–86.
  57. Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:9–22.
  58. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35:649–62.
  59. FIGO Committee on Gynecological Cancer. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103–4.
  60. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol* 2010;63:410–5.
  61. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S64–s74.
  62. Barlin JN, Soslow RA, Lutz M, et al. Redefining stage I endometrial cancer: incorporating histology, a binary grading system, myometrial invasion, and lymph node assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1620–8.
  63. Barlin JN, Zhou Q, St, Clair CM, et al. Classification and regression tree (CART) analysis of endometrial carcinoma: seeing the forest for the trees. *Gynecol Oncol* 2013;130:452–6.
  64. Zhang Q, Qi G, Kanis MJ, et al. Comparison among fertility-sparing therapies for well differentiated early-stage endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Oncotarget* 2017;8:57642–53.
  65. Wei J, Zhang W, Feng L, et al. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8034.
  66. Qin Y, Yu Z, Yang J, et al. Oral progestin treatment for early stage endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1081–91.
  67. Luo L, Luo B, Zheng Y, et al. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:Cd009458.
  68. Leitao MM, Jr, Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113:105–8.
  69. Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy



- with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113:105–8.
69. Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinomas in biopsy and hysterectomy specimens. *Histopathology* 2003;42:372–8.
70. Gatus S, Cuevas D, Fernández C, et al. Tumor heterogeneity in endometrial carcinoma: practical consequences. *Pathobiology* 2018;85:35–40.
71. Taylor RR, Zeller J, Lieberman RW, et al. An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:3–6.
72. Alkushi A, Abdul-Rahman ZH, Lim P, et al. Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surg Pathol* 2005;29:295–304.
73. Scholten AN, Smit VT, Beerman H, et al. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer* 2004;100: 764–72.
74. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, et al. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1201–8.
75. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e631–8.
76. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035–41.
77. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:170–99.
78. Lutz MH, Underwood PB, Jr, Kreutner A, Jr, et al. Endometrial carcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1978;6:83–94.
79. Templeton AC. Reporting of myometrial invasion by endometrial cancer. *Histopathology* 1982;6:733–7.
80. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, et al. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:979–82.
81. Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP, et al. Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2003;91:547–51.
82. Schwab KV, O' Malley DM, Fowler JM, et al. Prospective evaluation of prognostic significance of the tumor-free distance from uterine serosa in surgically staged endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112:146–9.
83. Kondalsamy-Chennakesavan S, van Vugt S, Sanday K, et al. Evaluation of tumor-free distance and depth of myometrial invasion as prognostic factors for lymph node metastases in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1217–21.
84. Chattopadhyay S, Galaal KA, Patel A, et al. Tumour-free distance from serosa is a better prognostic indicator than depth of invasion and percentage myometrial invasion in endometrioid endometrial cancer. *Bjog* 2012;119:1162–70.
85. Geels YP, Pijnenborg JM, van den Berg-van Erp SH, et al. Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%. *Gynecol Oncol* 2013;129:285–91.
86. Ozbilen O, Sakarya DK, Bezircioglu I, et al. Comparison of myometrial invasion and tumor free distance from uterine serosa in endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:519–22.
87. Doghri R, Chaabouni S, Houcine Y, et al. Evaluation of tumorfree distance and depth of myometrial invasion as prognostic factors in endometrial cancer. *Mol Clin Oncol* 2018;9:87–91.



88. Oge T, Comert DK, Cakmak Y, et al. Is tumor-free distance an independent prognostic factor for early-stage endometrioid endometrial cancer? *J Oncol* 2020;2020:2934291.
89. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th ed. Oxford, UK: Wiley; 2016.
90. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York, USA: Springer; 2017.
91. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, et al. Pathologic prognostic factors in endometrial carcinoma (other than tumor type and grade). *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S93-s113.
92. van der Putten LJ, van de Vijver K, Bartosch C, et al. Reproducibility of measurement of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Virchows Arch* 2017;470:63-68.
93. Park JY, Hong DG, Chong GO, et al. Tumor budding is a valuable diagnostic parameter in prediction of disease progression of endometrial endometrioid carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2019;25:723-30.
94. Quick CM, May T, Horowitz NS, et al. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:337-43.
95. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:324-33.
96. Longacre TA, Hendrickson MR. Diffusely infiltrative endometrial adenocarcinoma: an adenoma malignum pattern of myoinvasion. *Am J Surg Pathol* 1999;23:69-78.
97. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, et al. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: a systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:147-52.
98. Joehlin-Price AS, McHugh KE, Stephens JA, et al. The microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern of invasion: a single institution report of 464 consecutive FIGO grade 1 endometrial endometrioid adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2017;41:49-55.
99. Pelletier MP, Trinh VQ, Stephenson P, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern invasion is mainly associated with isolated tumor cell pattern metastases in International Federation of Gynecology and Obstetrics grade I endometrioid endometrial cancer. *Hum Pathol* 2017;62:33-39.
100. Espinosa I, Serrat N, Zannoni GF, et al. Endometrioid endometrial carcinomas with microcystic, elongated, and fragmented (MELF) type of myoinvasion: role of immunohistochemistry in the detection of occult lymph node metastases and their clinical significance. *Hum Pathol* 2017;70:6-13.
101. Han G, Lim D, Leitao MM Jr, et al. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology* 2014;64:389-98.
102. Euscher E, Fox P, Bassett R, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1728-36.
103. Kluz T, Łoziński T, Czekierdowska S, et al. Tumor budding index and microvessel density assessment in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Oncol Lett* 2020;20:2701-10.
104. Rau TT, Bettschen E, Büchi C, et al. Prognostic impact of tumor budding in endometrial carcinoma within distinct molecular subgroups. *Mod Pathol* 2020;34:222-32.
105. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:115-23.
106. McCluggage WG. Pathologic staging of endometrial carcinomas: selected areas of difficulty. *Adv Anat*



- Pathol* 2018;25:71–84.
107. Soslow RA. Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome. *Mod Pathol* 2016;29(suppl 1):S59–77.
108. Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, et al. Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology* 2019;75:128–36.
109. McKenney JK, Kong CS, Longacre TA. Endometrial adenocarcinoma associated with subtle lymph-vascular space invasion and lymph node metastasis: a histologic pattern mimicking intravascular and sinusoidal histiocytes. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:73–8.
110. Krizova A, Clarke BA, Bernardini MQ, et al. Histologic artifacts in abdominal, vaginal, laparoscopic, and robotic hysterectomy specimens: a blinded, retrospective review. *Am J Surg Pathol* 2011;35:115–26.
111. Logani S, Herdman AV, Little JV, et al. Vascular “pseudo invasion” in laparoscopic hysterectomy specimens: a diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 2008;32:560–5.
112. Delair D, Soslow RA, Gardner GJ, et al. Tumoral displacement into fallopian tubes in patients undergoing robotically assisted hysterectomy for newly diagnosed endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:188–92.
113. Folkins AK, Nevadunsky NS, Saleemuddin A, et al. Evaluation of vascular space involvement in endometrial adenocarcinomas: laparoscopic vs abdominal hysterectomies. *Mod Pathol* 2010;23:1073–9.
114. Kitahara S, Walsh C, Frumovitz M, et al. Vascular pseudoinvasion in laparoscopic hysterectomy specimens for endometrial carcinoma: a grossing artifact? *Am J Surg Pathol* 2009;33:298–303.
115. Stewart CJ, Brennan BA, Leung YC, et al. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. *Pathology* 2009;41:454–9.
116. Alexander-Sefre F, Nibbs R, Rafferty T, et al. Clinical value of immunohistochemically detected lymphatic and vascular invasions in clinically staged endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1074–9.
117. Pifer PM, Bhargava R, Patel AK, et al. Is the risk of substantial LVSI in stage I endometrial cancer similar to PORTEC in the North American population?—A single institution study. *Gynecol Oncol* 2020;159:23–29.
118. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymphovascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer—a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015;51:1742–50.
119. Barnes EA, Martell K, Parra-Herran C, et al. Substantial lymphovascular space invasion predicts worse outcomes in early-stage endometrioid endometrial cancer. *Brachytherapy* 2021:527–35.
120. Stålberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer—a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol* 2019;58:1628–33.
121. Fanning J, Alvarez PM, Tsukada Y, et al. Prognostic significance of the extent of cervical involvement by endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991;40:46–7.
122. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;81:100–4.
123. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55–65.
124. Pitson G, Colgan T, Levin W, et al. Stage II endome-



- trial carcinoma: prognostic factors and risk classification in 170 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:862–7.
125. McCluggage WG, Hirschowitz L, Wilson GE, et al. Significant variation in the assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma: an interobserver variation study. *Am J Surg Pathol* 2011;35:289–94.
126. Zaino RJ, Abendroth C, Yemelyanova A, et al. Endocervical involvement in endometrial adenocarcinoma is not prognostically significant and the pathologic assessment of the pattern of involvement is not reproducible. *Gynecol Oncol* 2013;128:83–87.
127. Sato R, Jobo T, Kuramoto H. Parametrial spread is a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:241–5.
128. Watanabe Y, Satou T, Nakai H, et al. Evaluation of parametrial spread in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2010;116:1027–34.
129. Yura Y, Tauchi K, Koshiyama M, et al. Parametrial involvement in endometrial carcinomas: its incidence and correlation with other histological parameters. *Gynecol Oncol* 1996;63:114–9.
130. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology* 2013;62:176–202.
131. Ng TY, Perrin LC, Nicklin JL, et al. Local recurrence in highrisk node-negative stage I endometrial carcinoma treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2000;79:490–4.
132. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000;355:1404–11.
133. Moschiano EJ, Barbuto DA, Walsh C, et al. Risk factors for recurrence and prognosis of low-grade endometrial adenocarcinoma; vaginal versus other sites. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:268–73.
134. Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, et al. Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2015;46:1529–39.
135. Stolnicu S, Terinte C, Ioanid N, et al. Presence of tumor cells in the vagina during surgical treatment could be the source of vaginal recurrence in patients with endometrial carcinoma—a pilot prospective study. *Ann Diagn Pathol* 2020;46:151503.
136. Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, et al. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:165–7.
137. Faratian D, Stillie A, Busby-Earle RM, et al. A review of the pathology and management of uterine papillary serous carcinoma and correlation with outcome. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:972–8.
138. Usubütün A, Ozseker HS, Himmetoglu C, et al. Omentectomy for gynecologic cancer: how much sampling is adequate for microscopic examination? *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1578–81.
139. McCluggage WG, Judge MJ, Alvarado-Cabrero I, et al. Data set for the reporting of carcinomas of the cervix: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:205–28.
140. McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, et al. Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:45–65.
141. Timmers PJ, Zwinderman K, Coens C, et al. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1142–7.
142. Jobsen JJ, Naudin Ten Cate L, Lybeert ML, et al. Outcome of endometrial cancer stage IIIA with adnexa or serosal involvement only. *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:962518.
143. Stewart CJR, Crum CP, McCluggage WG, et al.



- Synchronous ovarian and endometrial cancer—an international multicenter casecontrol study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:54–60.
145. Reijnen C, Küsters-Vandeveldde HVN, Ligtenberg MJL, et al. Molecular profiling identifies synchronous endometrial and ovarian cancers as metastatic endometrial cancer with favorable clinical outcome. *Int J Cancer* 2020;147:478–89.
  146. Chao A, Wu RC, Jung SM, et al. Implication of genomic characterization in synchronous endometrial and ovarian cancers of endometrioid histology. *Gynecol Oncol* 2016;143: 60–67.
  147. Anglesio MS, Wang YK, Maassen M, et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv428.
  148. Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, et al. Massively parallel sequencing-based clonality analysis of synchronous endometrioid endometrial and ovarian carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv427.
  149. Turashvili G, Gómez-Hidalgo NR, Flynn J, et al. Risk-based stratification of carcinomas concurrently involving the endometrium and ovary. *Gynecol Oncol* 2019;152:38–45.
  150. Elishaev E, Gilks CB, Miller D, et al. Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms: evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005;29:281–94.
  151. Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R, et al. Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1835–53.
  152. 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. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1869–77.
  153. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 2009;62:679–84.
  154. Snyder MJ, Bentley R, Robboy SJ. Transtubal spread of serous adenocarcinoma of the endometrium: an underrecognized mechanism of metastasis. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:155–60.
  155. Kommos F, Faruqi A, Gilks CB, et al. Uterine serous carcinomas frequently metastasize to the fallopian tube and can mimic serous tubal intraepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41:161–70.
  156. Stewart CJ, Armstrong M, Brennan BA, et al. Coexisting serous carcinoma of the endometrium and the fallopian tube. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:278–81.
  157. Angelico G, Santoro A, Straccia P, et al. Diagnostic and prognostic role of WT1 immunohistochemical expression in uterine carcinoma: a systematic review and meta-analysis across all endometrial carcinoma histotypes. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:637.
  158. Martell K, Doll C, Barnes EA, et al. Radiotherapy practices in postoperative endometrial cancer: a survey of the ABS membership. *Brachytherapy* 2019;18:741–6.
  159. Bingham B, Orton A, Boothe D, et al. Brachytherapy improves survival in stage III endometrial cancer with cervical involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:1040–50.
  160. Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:167–75.
  161. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–36.
  162. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymph-



- adenectomy in earlystage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–16.
163. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165–72.
164. Renz M, Marjon N, Devereaux K, et al. Immediate intraoperative sentinel lymph node analysis by frozen section is predictive of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Robot Surg* 2020;14:35–40.
165. Ballester M, Dubernard G, Bats AS, et al. Comparison of diagnostic accuracy of frozen section with imprint cytology for intraoperative examination of sentinel lymph node in earlystage endometrial cancer: results of Senti-Endo study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3515–21.
166. Blakely M, Liu Y, Rahaman J, et al. Sentinel lymph node ultra-staging as a supplement for endometrial cancer intraoperative frozen section deficiencies. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38:52–58.
167. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134:281–6.
168. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:459–76.e10.
169. Bogani G, Murgia F, Ditto A, et al. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019;153:676–83.
170. Buda A, Di Martino G, Restaino S, et al. The impact on survival of two different staging strategies in apparent early stage endometrial cancer comparing sentinel lymph nodes mapping algorithm and selective lymphadenectomy: an Italian retrospective analysis of two reference centers. *Gynecol Oncol* 2017;147:528–34.
171. Tschernichovsky R, Diver EJ, Schorge JO, et al. The role of lymphadenectomy versus sentinel lymph node biopsy in early-stage endometrial cancer: a review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2016;39:516–21.
172. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, noninferiority trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1394–403.
173. Leitao MM, Jr. Sentinel lymph node mapping in patients with endometrial carcinoma: less can be more. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2016;5:279–85.
174. Accorsi GS, Paiva LL, Schmidt R, et al. Sentinel lymph node mapping vs systematic lymphadenectomy for endometrial cancer: surgical morbidity and lymphatic complications. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:938–945.e2.
175. Helgers RJA, Winkens B, Slangen BFM, et al. Lymphedema and post-operative complications after sentinel lymph node biopsy versus lymphadenectomy in endometrial carcinomas—a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020;10:120.
176. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in lowgrade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013;131:714–9.
177. Daraï E, Dubernard G, Bats AS, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015;136:54–9.
178. Ignatov A, Lebius C, Ignatov T, et al. Lymph node micro-metastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154:475–9.
179. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12–39.
180. Euscher E, Sui D, Soliman P, et al. Ultrastaging of



- sentinel lymph nodes in endometrial carcinoma according to use of 2 different methods. *Int J Gynecol Pathol* 2018;37:242–51.
181. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:964–70.
182. Grassi T, Dell'Orto F, Jaconi M, et al. Two ultrastaging protocols for the detection of lymph node metastases in early stage cervical and endometrial cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1404–10.
183. Mueller JJ, Pedra Nobre S, Braxton K, et al. Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2020;157:619–23.
184. Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(suppl 1):S114–s122.
185. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PLoS One* 2013;8:e79737.
186. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2009;137:1621–7.
187. Cuatrecasas M, Gorostiaga I, Riera C, et al. Complete loss of EPCAM immunoreexpression identifies EPCAM deletion carriers in MSH2-negative colorectal neoplasia. *Cancers (Basel)* 2020;12:2803.
188. Dámaso E, González-Acosta M, Vargas-Parra G, et al. Comprehensive constitutional genetic and epigenetic characterization of Lynch-like individuals. *Cancers (Basel)* 2020;12:1799.
189. Frolova AI, Babb SA, Zantow E, et al. Impact of an immunohistochemistry-based universal screening protocol for Lynch syndrome in endometrial cancer on genetic counseling and testing. *Gynecol Oncol* 2015;137:7–13.
190. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113:299–310.
191. Green AK, Feinberg J, Makker V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1–7.
192. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–8.
193. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* 2019;21:2390–2400.
194. Hissong E, Crowe EP, Yantiss RK, et al. Assessing colorectal cancer mismatch repair status in the modern era: a survey of current practices and re-evaluation of the role of microsatellite instability testing. *Mod Pathol* 2018;31:1756–66.
195. Pécriaux A, Favre L, Calderaro J, et al. Detection of microsatellite instability in a panel of solid tumours with the Idylla MSI test using extracted DNA. *J Clin Pathol* 2021;74:36–42.
196. Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:e1–17.
197. Mojtahed A, Schrijver I, Ford JM, et al. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. *Mod Pathol* 2011;24:1004–14.
198. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, et al. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med* 2019;21:2167–80.
199. Samaison L, Grall M, Staroz F, et al. Microsatellite



- instability diagnosis using the fully automated Idylla platform: feasibility study of an in-house rapid molecular testing ancillary to immunohistochemistry in pathology laboratories. *J Clin Pathol* 2019;72:830–5.
200. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path\_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67:1306–16.
201. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2018;36:2961–8.
202. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, et al. Prognostic significance of POLE exonuclease domain mutations in highgrade endometrioid endometrial cancer on survival and recurrence: a subanalysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:933–8.
203. Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:402.
204. Stasencko M, Tunnage I, Ashley CW, et al. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2020;156:194–202.
205. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018;29:1180–8.
206. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol* 2018;244:538–49.
207. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215–24.
208. DeLair DF, Burke KA, Selenica P, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol* 2017;243:230–41.
209. Howitt BE, Dong F, Vivero M, et al. Molecular characterization of neuroendocrine carcinomas of the endometrium: representation in all 4 TCGA groups. *Am J Surg Pathol* 2020;44:1541–8.
210. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, et al. TCGA classification of endometrial cancer: the place of carcinosarcoma. *Pathol Oncol Res* 2020;26:2067–73.
211. León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020;250:323–35.
212. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of “multiple-classifier” endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020;250:312–22.
213. Soslow RA. High-grade endometrial carcinomas-strategies for typing. *Histopathology* 2013;62:89–110.
214. Fadare O, Parkash V, Gwin K, et al. Utility of  $\alpha$ -methylacyl-coenzyme-A racemase (p504s) immunohistochemistry in distinguishing endometrial clear cell carcinomas from serous and endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2013;44:2814–21.
215. Fadare O, Desouki MM, Gwin K, et al. Frequent expression of napsin A in clear cell carcinoma of the endometrium: potential diagnostic utility. *Am J Surg Pathol* 2014;38:189–96.
216. Buza N, English DP, Santin AD, et al. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice. *Mod Pathol* 2013;26:1605–12.
217. Halle MK, Tangen IL, Berg HF, et al. HER2 expression patterns in paired primary and metastatic endometrial cancer lesions. *Br J Cancer* 2018;118:378–87.
218. Zhao S, Choi M, Overton JD, et al. Landscape of somatic single-nucleotide and copy-number mutations in uterine serous carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:2916–21.
219. Rottmann D, Snir OL, Wu X, et al. HER2 testing of



- gynecologic carcinosarcomas: tumor stratification for potential targeted therapy. *Mod Pathol* 2020;33:118–27.
220. Buza N, Hui P. Marked heterogeneity of HER2/NEU gene amplification in endometrial serous carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52:1178–86.
221. Erickson BK, Najjar O, Damast S, et al. Human epidermal growth factor 2 (HER2) in early stage uterine serous carcinoma: a multi-institutional cohort study. *Gynecol Oncol* 2020;159:17–22.
222. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. 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. *Clin Cancer Res* 2020;26:3928–35.
223. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36:2044–51.
224. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, et al. HER2 Status in high-risk endometrial cancers (PORTEC-3): relationship with histotype, molecular classification, and clinical outcomes. *Cancers (Basel)* 2020;13:44.
225. Buza N. HER2 testing in endometrial serous carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2020;145:687–91.
226. van der Putten LJ, Visser NC, van de Vijver K, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. *Br J Cancer* 2016;115:716–24.
227. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol* 2016;29:174–81.
228. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1142–50.
229. Myers A, Barry WT, Hirsch MS, et al.  $\beta$ -Catenin mutations in recurrent FIGO IA grade I endometrioid endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2014;134:426–7.
230. Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, et al. CTNNB1 (betacatenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol* 2017;30:1032–41.
231. Backes FJ, Walker CJ, Goodfellow PJ, et al. Estrogen receptor-alpha as a predictive biomarker in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;141:312–7.
232. Trovik J, Wik E, Werner HM, et al. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial. *Eur J Cancer* 2013;49:3431–41.
233. Van Weelden WJ, Massuger L, Pijnenborg JMA, et al. Antiestrogen treatment in endometrial cancer: a systematic review. *Front Oncol* 2019;9:359.
234. Hedley C, Sriraksa R, Showeil R, et al. The frequency and significance of WT-1 expression in serous endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45:1879–84.
235. Amant F, Mirza MR, Koskas M, et al. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(suppl 2):37–50.
236. Wittekind C, Brierley JD, Lee A, et al. *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use*, 5th ed. USA: Wiley; 2019.
237. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:5965–71.
238. Gemer O, Gdalevich M, Voldarsky M, et al. Lower uterine segment involvement is associated with adverse outcome in patients with stage I endometrioid endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:865–9.
239. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, et al. Lower uterine



- segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1419–24.
240. Madom LM, Brown AK, Lui F, et al. Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;107:75–8.
241. Ytre-Hauge S, Husby JA, Magnussen IJ, et al. Preoperative tumor size at MRI predicts deep myometrial invasion, lymph node metastases, and patient outcome in endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:459–66.
242. Cox Bauer CM, Greer DM, Kram JJF, et al. Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;141:199–205.
243. Sozzi G, Uccella S, Berretta R, et al. Tumor size, an additional risk factor of local recurrence in low-risk endometrial cancer: a large multicentric retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:684–91.
244. Pavlakis K, Rodolakis A, Vagios S, et al. Identifiable risk factors for lymph node metastases in grade 1 endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1694–1700.
245. Canlorbe G, Bendifallah S, Laas E, et al. Tumor size, an additional prognostic factor to include in low-risk endometrial cancer: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2016;23:171–7.
246. Mahdi H, Munkarah AR, Ali-Fehmi R, et al. Tumor size is an independent predictor of lymph node metastasis and survival in early stage endometrioid endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:183–90.
247. Capozzi VA, Sozzi G, Uccella S, et al. Novel preoperative predictive score to evaluate lymphovascular space involvement in endometrial cancer: an aid to the sentinel lymph node algorithm. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:806–12.
248. Boyraz G, Salman MC, Gultekin M, et al. Incidence of lymph node metastasis in surgically staged FIGO IA G1/G2 endometrial cancer with a tumor size of more than 2 cm. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:486–92.
249. Oz M, Korkmaz V, Meydanli MM, et al. Is tumor size really important for prediction of lymphatic dissemination in grade 1 endometrial carcinoma with superficial myometrial invasion? *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1393–8.
250. Skala SL, Hagemann IS. Optimal sampling of grossly normal omentum in staging of gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:281–7.
251. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, noninferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–23.
252. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjuvant external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744–51.
253. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119:1067–74.
254. Cahan B, Kim JH, Schultheiss TE, et al. Stage I and II endometrial adenocarcinoma: analysis of 2009 FIGO staging revision and impact on survival by adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol* 2018;41:302–6.
255. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:137–44.
256. Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014;134:393–402.
257. Abu-Rustum N, Yashar C, Bradley K, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Neoplasms. National Compre-



- hensive Cancer Network. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf). Accessed December 3, 2020.
258. Orezza JP, Sioletic S, Olawaiye A, et al. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol* 2009;113:316–23.
259. Barnes EA, Parra-Herran C, Martell K, et al. Vaginal brachytherapy alone for patients with stage II endometrial cancer with inner half cervical stromal invasion. *Brachytherapy* 2019;18:606–11.
260. Han KH, Park NH, Kim HS, et al. Peritoneal cytology: a risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134:293–6.
261. Hanley KZ, Fadare O, Fisher KE, et al. Clinical significance of positive pelvic washings in uterine papillary serous carcinoma confined to an endometrial polyp. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35:249–55.
262. Yamani F, Fadare O. Arias-Stella reaction in progestintreated endometrioid adenocarcinoma: a potential diagnostic pitfall. *Int J Surg Pathol* 2016;24:330–1.
263. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computer-ized morphometry. *J Pathol* 2000;190:462–9.
264. Lacey JV, Jr, Chia VM, Rush BB, et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer* 2012;131:1921–9.
265. Lacey JV, Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010;28:788–92.
266. Semere LG, Ko E, Johnson NR, et al. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. *Obstet Gynecol* 2011;118:21–8.
267. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106:812–9.
268. Baergen RN, Warren CD, Isacson C, et al. Early uterine serous carcinoma: clonal origin of extra-uterine disease. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:214–9.
269. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, et al. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000;24:797–806.
270. Fadare O, Liang SX, Ulukus EC, et al. Precursors of endometrial clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1519–30.
271. Fadare O, Zheng W. Insights into endometrial serous carcinogenesis and progression. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:411–32.
272. Trinh VQ, Pelletier MP, Echelard P, et al. Distinct histologic, immunohistochemical and clinical features associated with serous endometrial intraepithelial carcinoma involving polyps. *Int J Gynecol Pathol* 2020;39:128–35.
273. Lin MC, Lomo L, Baak JP, et al. Squamous morules are functionally inert elements of premalignant endometrial neoplasia. *Mod Pathol* 2009;22:167–74.
274. Ip PP, Irving JA, McCluggage WG, et al. Papillary proliferation of the endometrium: a clinicopathologic study of 59 cases of simple and complex papillae without cytologic atypia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:167–77.
275. Stewart CJR, Bigby S, Giardina T, et al. An immunohisto-chemical and molecular analysis of papillary proliferation of the endometrium. *Pathology* 2018;50:286–92.

(沈程嘉 翻译 杨文涛 刘爱军 审校)