

PHÂN NHÓM PHÂN TỬ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Phan Ngọc Trà My¹, Hứa Thị Ngọc Hà²

TÓM TẮT.

Phân loại ung thư biểu mô nội mạc tử cung hiện nay đã vượt qua giới hạn mô học truyền thống để tích hợp các đặc điểm phân tử. Mô hình phân loại phân tử hiện hành chia ung thư nội mạc tử cung thành bốn phân nhóm chính: đột biến POLE, thiếu hụt sửa lỗi bất cặp (dMMR), bất thường p53 và nhóm đặc điểm phân tử không đặc hiệu (NSMP). Việc kết hợp đánh giá mô học và phân tử đã tạo ra một cách tiếp cận toàn diện hơn, giúp cá nhân hóa quá trình quản lý bệnh nhân. Nhờ đó, khả năng dự đoán tiên lượng bệnh và lựa chọn phác đồ điều trị hiệu quả đã được nâng cao đáng kể. Các dấu ấn sinh học phân tử ngày càng đóng vai trò trung tâm trong việc thiết lập chiến lược điều trị cá đối với bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung nguyên phát và bệnh nhân tái phát. Bài viết này sẽ tập trung phân tích chi tiết đặc điểm của từng phân nhóm phân tử, nhằm làm rõ hơn sự đa dạng sinh học của bệnh ung thư này.

Từ khóa: carcinôm nội mạc tử cung, phân loại phân tử

SUMMARY

MOLECULAR CLASSIFICATION OF ENDOMETRIAL CARCINOMA

The classification of endometrial carcinoma has evolved beyond traditional histopathological evaluation to incorporate molecular profiling. The current molecular subtyping system categorizes endometrial cancers into four primary groups: POLE mutations, mismatch repair deficiency (dMMR), p53 aberrations, and the non-specific molecular profile (NSMP) group. This integrated approach, combining histological and molecular features, provides a more comprehensive understanding of endometrial cancer, enabling personalized management of patients. Consequently, prognostic prediction and treatment planning have been significantly enhanced. Molecular biomarkers now play a pivotal role in guiding therapeutic strategies for both primary and recurrent endometrial cancer. This review will delve into the specific characteristics of each molecular subgroup to illuminate the biological heterogeneity of this disease.

Keywords: endometrial carcinoma, molecular classification

I. TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ BIỂU MÔ NỘI MẠC TỬ CUNG

Ung thư biểu mô nội mạc tử cung, một trong những loại ung thư phụ khoa phổ biến nhất, ghi nhận khoảng 417.000 ca mới được chẩn đoán và 97.000 ca tử vong trên toàn cầu vào năm 2020 [1]. Tần suất mắc bệnh này

¹Bệnh viện Từ Dũ

²Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phan Ngọc Trà My

SĐT: 0366670463

Email: pntramy1603@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

biểu hiện sự chênh lệch đáng kể giữa các khu vực địa lý, với tỷ lệ cao nhất tập trung ở Bắc Mỹ và Châu Âu, trong khi các khu vực như Châu Phi và Nam Trung Á có tỷ lệ thấp hơn đáng kể. Mặc dù thường gặp ở phụ nữ trong giai đoạn mãn kinh, bệnh cũng có thể xảy ra ở những người trẻ tuổi có các yếu tố nguy cơ như béo phì và ít vận động [1].

Chẩn đoán xác định chủ yếu dựa trên các đặc điểm mô bệnh học. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phiên bản thứ 5 năm 2020 [2], phân loại mô bệnh học ung thư nội mạc tử cung gồm một số loại sau:

(1) Ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung: Có 3 độ mô học theo FIGO: độ 1, 2 và 3 với tỉ lệ thành phần đặc không tuyến và không biệt hóa gai chiếm lần lượt là 5%, >5-50% và >50%. Nếu hiện diện tế bào học không điển hình >50% thì có thể nâng thêm một độ mô học. Độ mô học 1 và 2 có thể được xếp vào nhóm độ mô học thấp và độ mô học 3 được xếp vào nhóm độ mô học cao.

(2) Ung thư biểu mô dịch trong: Luôn luôn có độ mô học cao

(3) Ung thư biểu mô tế bào sáng: Luôn luôn có độ mô học cao

(4) Ung thư biểu mô không biệt hóa và hồi biệt hóa: Luôn luôn có độ mô học cao

(5) Ung thư biểu mô hỗn hợp: Luôn luôn có độ mô học cao, gồm 2 loại mô học hoàn toàn khác nhau trong đó phải có ít nhất loại dịch trong hoặc tế bào sáng, loại trừ ung thư biểu mô không biệt hóa và hồi biệt hóa.

(6) Các loại ung thư biểu mô nội mạc tử cung khác: Luôn luôn có độ mô học cao, gồm: Ung thư biểu mô tuyến trung thận, ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận, ung thư biểu mô tế bào gai, ung thư biểu mô dịch nhầy. Cần loại trừ khả năng ung thư thứ phát di căn đến và ung thư từ cổ tử cung.

Từ trước đến nay, các yếu tố tiên lượng cho khả năng sống sót và tái phát cũng như quyết định chiến lược điều trị gồm: độ mô học, độ sâu xâm lấn, tình trạng xâm nhập mạch (mạch máu hoặc mạch lymphô), kích thước khối u và sự liên quan đến đoạn dưới tử cung [3]. Những bệnh nhân có nguy cơ thấp được khuyến nghị chỉ theo dõi trong khi những bệnh nhân có nguy cơ trung bình cao và nguy cơ cao được khuyến nghị điều trị hỗ trợ tích cực hơn. Theo Hiệp hội Ung bướu Y học Châu Âu (ESMO), các yếu tố nguy cơ tái phát cao bao gồm: mô bệnh học loại dịch trong hoặc tế bào sáng, độ mô học 3, xâm nhập sâu $\geq 50\%$ vách cơ, xâm nhập mạch, giai đoạn tiến triển, di căn hạch, kích thước u >2cm [3].

II. ĐẶC ĐIỂM CÁC NHÓM PHÂN TỬ UNG THƯ BIỂU MÔ NỘI MẠC TỬ CUNG

Atlas bộ gen ung thư (The Cancer Genome Atlas – TCGA) đã đánh giá một số lượng lớn bệnh ung thư thông qua giải trình tự bộ gen, bao gồm cả ung thư nội mạc tử cung [4] và đưa ra hệ thống phân loại phân tử của ung thư nội mạc tử cung. Có 4 phân nhóm phân tử được đề xuất dựa trên đặc điểm di truyền khác nhau:

(1) Polymerase ϵ (đột biến POLE, siêu đột biến),

(2) Bất ổn định vi vệ tinh (MSI, tăng đột biến),

(3) Đột biến gen TP53, (bất thường protein p53) số copy cao.

(4) Hồ sơ phân tử không đặc hiệu: số copy thấp

Phân loại phân tử khối u có thể thực hiện trên mẫu mô bệnh đã cố định trong formalin và vùi trong paraffin dựa vào sự kết hợp của hóa mô miễn dịch (HMMD) và giải trình tự gen.

- HMMD dùng để kiểm tra các protein sửa chữa lỗi bắt cặp sai (MMR: Mismatch repair) được mã hóa bởi các gen MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6.

- HMMD dùng để kiểm tra protein p53 (loại hoang dã hay bất thường).

- Giải trình tự gen POLE để tìm đột biến.

Điều này đã được chứng minh là đặc biệt hữu ích trong việc đánh giá tiên lượng ở ung thư nội mạc tử cung dạng nội mạc tử cung độ 3 [(2)] và có thể hữu dụng với những dạng mô học khác của ung thư nội mạc tử cung.

Nhóm đột biến POLE

POLE hay còn gọi là DNA polymerase epsilon là enzyme quan trọng trong việc sửa lỗi và sao chép DNA. Đột biến POLE gây gánh nặng đột biến bản thể (somatic) cao, >100 đột biến mỗi megabase [4], làm tăng kháng nguyên mới và cải thiện khả năng giám sát miễn dịch. Đặc điểm này có thể giúp giải thích các kết cục tốt của bệnh nhân. Phân nhóm phân tử này còn khá mới và chiếm tỉ lệ tương đối thấp, khoảng 5 - 10% ung thư nội mạc tử cung [4,5] và thường gặp ở loại ung thư dạng nội mạc tử cung và gặp ở phụ nữ trẻ tuổi. Đặc điểm mô bệnh học ở các u mang đột biến POLE thường khá ác tính với độ mô học cao, đặc điểm hình thái mờ hồ, thỉnh thoảng có các tế bào khổng lồ, những tế bào miễn dịch thâm nhập quanh u (TILs) rõ ràng, xâm nhập sâu và xâm nhập mạch.

Kết cục bệnh nhân tương đối tốt, có thể do đáp ứng tốt với điều trị hoặc do cải thiện khả năng giám sát hệ miễn dịch. Việc điều trị xuống thang kết hợp với các yếu tố nguy cơ nhất là ở các bệnh nhân có đột biến POLE đang được đánh giá trong nhiều thử nghiệm lâm sàng [6].

Xét nghiệm đột biến POLE chỉ có thể được đánh giá qua giải trình tự gen và tương đối ít phổ biến. Chỉ một vài loại đột biến POLE liên quan đến kiểu hình siêu đột biến. Bên cạnh đó, đột biến POLE có thể đi kèm với các đột biến khác như đột biến TP53, hoặc thiếu hụt sửa sai bắt cặp gen.

Nhóm bất ổn định vi vệ tinh

Con đường sửa lỗi bắt cặp DNA (Mismatch repair – MMR) gồm nhiều protein có nhiệm vụ nhận diện và sửa lỗi bắt cặp DNA. Hệ thống này gồm 4 gen chính: MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6. Đột biến bất kì gen nào có thể do di truyền hoặc mắc phải, ngoài ra, sự mất biểu hiện protein có thể do sự im lặng biểu sinh. Sự thiếu hụt trong con đường bắt cặp sửa lỗi (MMR deficiency - dMMR) gây tích lũy hàng trăm đến hàng ngàn đột biến dẫn đến kiểu hình tăng đột biến, hay bất ổn định vi vệ tinh mức độ cao (MSI-H).

Nhóm đột biến này có tiên lượng trung bình. Về mặt hình thái thường có xâm nhập mạch, độ mô học cao hơn có thể có độ mô học 2 và 3 nhưng cũng có thể gặp ở bất kì độ mô học nào, TILs rõ, có thể có hình thái cấu trúc vi thể u kiểu vi nang, sợi dài hoặc phân mảnh (hình thái xâm nhập dạng MELF), biệt hóa nhầy. Khoảng 20-30% ung thư nội mạc có đột biến này, trong đó 3-5% liên quan đến di truyền (Hội chứng Lynch). Theo khuyến cáo của Nhóm Đồng thuận Quốc tế Manchester về quản lý các ung thư phụ khoa trong hội chứng Lynch [7], nên sàng lọc hội chứng Lynch ở ung thư nội mạc tử cung khi bệnh nhân được chẩn đoán ở độ tuổi dưới 60 tuổi (mức độ khuyến nghị B) hoặc bệnh nhân được chẩn đoán ở bất kỳ độ tuổi nào nhưng

có thêm một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ sau: (1) tiền sử cá nhân mắc nhiều ung thư liên quan đến hội chứng Lynch, (2) có thành viên trong gia đình có quan hệ huyết thống mắc ung thư liên quan đến hội chứng Lynch ở độ tuổi dưới 60, (3) đặc điểm bệnh lý gợi ý mạnh về ung thư liên quan đến hội chứng Lynch (mức độ khuyến cáo B). Có thể xác định tình trạng suy giảm sửa chữa lỗi bắt cặp (dMMR) dựa vào sự mất biểu hiện HMMD của một trong bốn loại protein MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2. Bên cạnh HMMD còn có thể sử dụng các xét nghiệm phân tử PCR hoặc giải trình tự gen để xác định tình trạng bất ổn định vi vệ tinh (MSI) từ đó lọc được đối tượng tiếp tục thực hiện xét nghiệm dòng mầm cho đột biến liên quan hội chứng Lynch. Độ tương hợp của HMMD và các xét nghiệm phân tử trong việc xác định tình trạng dMMR/MSI khá cao. Trong trường hợp mất biểu hiện MLH1 (có thể kèm hoặc không kèm mất biểu hiện PMS2) cần thực hiện thêm xét nghiệm methyl hóa promoter MLH1 để loại các trường hợp mất biểu hiện do methyl hóa.

Tình trạng MMR liên quan đến tiên lượng và điều trị [6]. Thiếu hụt MMR có thể gây ung thư cũng như tạo được các kháng nguyên khiến u nhạy cảm với liệu pháp miễn dịch đặc biệt là thuốc ức chế PD-1. Theo Le DT et al., tỉ lệ đáp ứng điều trị là 52% và tỉ lệ bệnh chứng là 73% [8]. FDA đã thông qua pembrolizumab cho điều trị u đặc có dMMR mà không thể cắt bỏ hoặc di căn sau điều trị hoặc không có điều trị thay thế [6]. Ung thư nội mạc với ổn định vi vệ tinh hoặc sửa lỗi bắt cặp nguyên vẹn (MMR proficient - pMMR) cho thấy đáp ứng kém với ức chế

PD-1. Tuy nhiên, một số trường hợp có đáp ứng với sự kết hợp giữa lenvatinib và pembrolizumab.

Nhóm đột biến TP53 - p53 bất thường, “Số copy cao”

Việc phân loại phân tử của phân nhóm “số copy cao” được xác định bằng cách xác định đặc tính phân tử mở rộng, bao gồm đánh giá hơn 1,3 triệu nucleotide đơn đa hình để xác định trạng thái số lượng copy. Phần lớn đều có đột biến TP53 và có thể được xác định qua NGS hoặc hóa mô miễn dịch p53 với độ tương hợp lên đến 88% và có thể lên đến 92% khi loại bỏ các trường hợp có kèm theo đột biến POLE và dMMR [9].

Phân nhóm này chiếm khoảng 13-18% các loại ung thư biểu mô nội mạc tử cung. Đặc điểm mô học ở phân nhóm này thường là có xâm nhập mạch, nhân tế bào không điển hình, thường gặp ở loại mô học dịch trong, nhưng cũng có thể gặp ở dạng nội mạc tử cung độ cao. Bệnh nhân lớn tuổi hơn, gây hơn và thường ở giai đoạn tiến xa. Phân nhóm này có tiên lượng xấu nhất và có được lợi ích từ hóa – xạ trị hỗ trợ, nhất là ở giai đoạn sớm [9].

Bên cạnh đó, khuếch đại HER-2-neu thường đi kèm với đột biến TP53 do vậy nhóm bệnh nhân này có thể hưởng lợi khi thêm trastuzumab vào điều trị bất kể loại mô học [10].

Nhóm đặc điểm phân tử không đặc hiệu (NSMP- No Specific Molecular Profile); “Số copy thấp”

Đây là nhóm thường gặp nhất, chiếm khoảng 50% các trường hợp ung thư nội mạc tử cung với tiên lượng trung bình, có đặc điểm phân tử không có đột biến POLE,

không bất thường TP53, hay dMMR, do vậy nhóm này còn được gọi là nhóm đặc điểm phân tử không đặc hiệu. Ở phân nhóm này, hầu hết là ung thư có dạng nội mạc tử cung, độ mô học thấp hơn, biểu hiện với ER, PR và gánh nặng đột biến thấp khi so với phân nhóm đột biến POLE và dMMR, thường có các đột biến PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A, và KRAS. Đặc điểm lâm sàng thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi hơn với chỉ số khối cơ thể BMI lớn hơn, sử dụng estrogen ngoại sinh. Phân nhóm này rất đa dạng, phần lớn gặp ở ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung độ mô học thấp, có thể có biệt hóa gai, TILs thấp, giai đoạn sớm chỉ cần phẫu thuật và theo dõi, số ít còn lại với các đặc điểm giải phẫu bệnh ác tính hơn có thể cần điều trị tích cực hơn. Do vậy, việc cải thiện hiểu biết về các đặc điểm giải phẫu bệnh và phân tử với mục đích điều trị là lĩnh vực đáng được quan tâm [6].

Phần lớn các trường hợp ung thư nội mạc tử cung có thể được phân loại vào một trong bốn phân nhóm phân tử. Tuy nhiên, ở một nhóm nhỏ bệnh nhân (3-5%), phân tích phân tử sẽ cho thấy nhiều hơn một loại biến đổi phân tử (ví dụ: ung thư nội mạc tử cung có đột biến POLE kèm dMMR, đột biến POLE kèm bất thường p53, ...), các trường hợp này được gọi là ung thư nội mạc tử cung "phân loại đa". Trái ngược với tiên lượng tốt của ung thư nội mạc tử cung có đột biến POLE, phân nhóm bất thường p53 có liên quan đến kết quả điều trị kém. Ở những trường hợp này thì câu hỏi luôn được đặt ra là liệu đặc

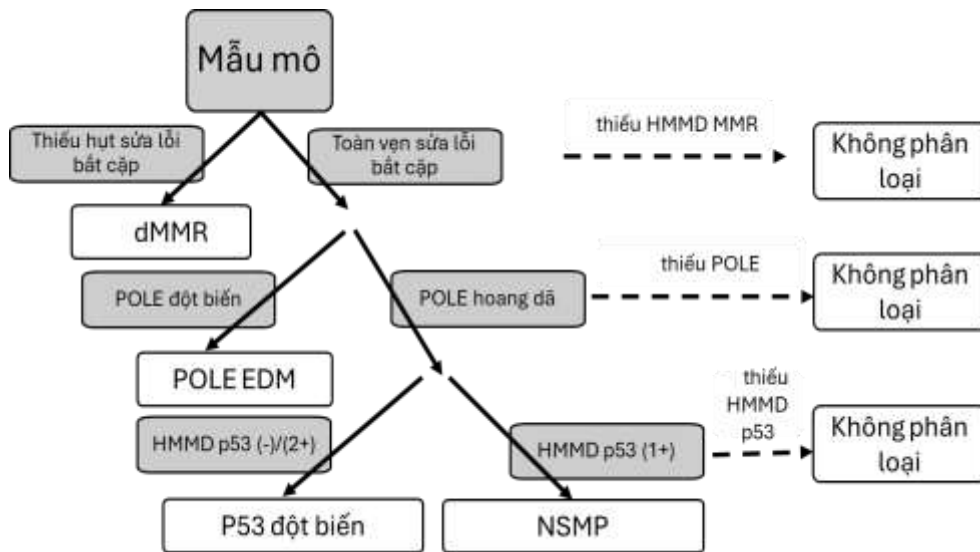
điểm lâm sàng của u sẽ đi theo hướng của nhóm phân tử nào. Dữ liệu sống sót hiện có cho thấy các trường hợp có đột biến POLE kèm với bất thường p53 có kết quả điều trị tương đương với các trường hợp có đột biến POLE nhưng không có biểu hiện bất thường của p53. Những phát hiện này cho thấy các đột biến TP53 trong các "phân loại đa" này có thể là đột biến "hành khách" (không ảnh hưởng đến diễn tiến lâm sàng), chỉ ra rằng các trường hợp này nên được phân loại và điều trị như các trường hợp có đột biến POLE [11].

III. TRÌNH TỰ XÉT NGHIỆM ĐỂ PHÂN NHÓM PHÂN TỬ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Phân loại phân tử đã được chứng minh là có tác dụng làm rõ tiên lượng ở ung thư biểu mô nội mạc tử cung có nguy cơ thấp, trung bình và cao.

Theo ProMisE

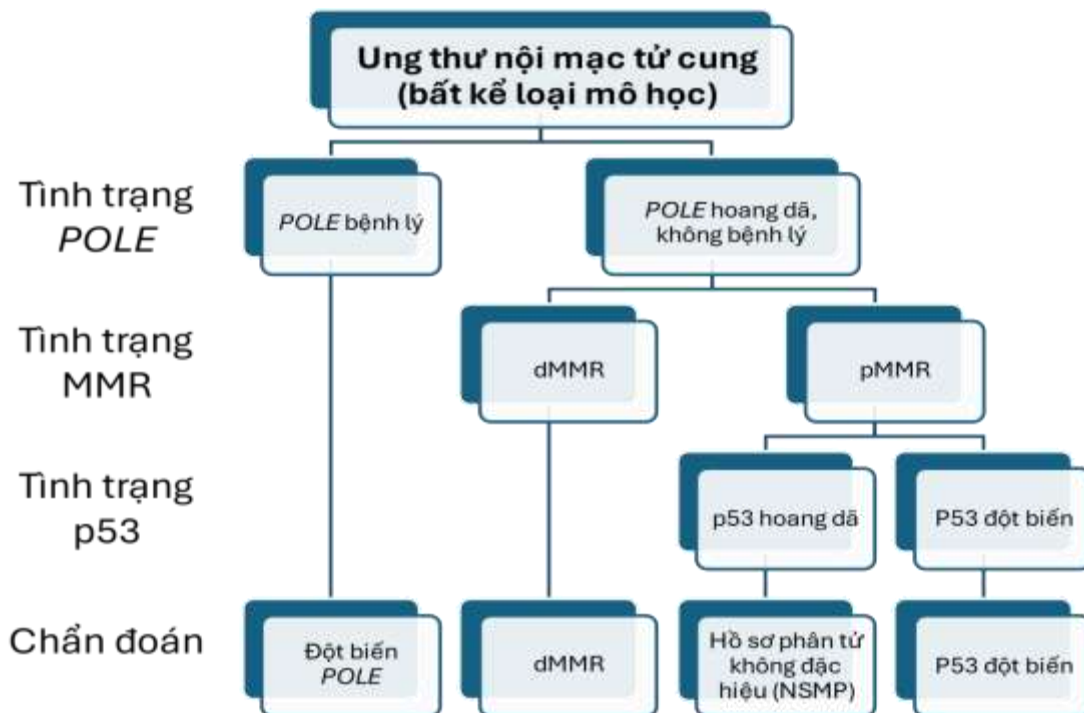
Dựa trên nền tảng các phân nhóm phân tử của TCGA (The Cancer Genome Atlas), hệ thống phân loại nguy cơ phân tử ProMisE (Hình 1) được xây dựng năm 2017 theo trình tự như sau: (1) nhuộm hóa mô miễn dịch để xác định tình trạng sửa chữa lỗi bắt cặp (MMR), (2) tiếp theo là xét nghiệm gen POLE để xác định tình trạng đột biến, (3) và cuối cùng là nhuộm hóa mô miễn dịch protein 53 (p53). Từ đó phân ra 4 nhóm phụ: dMMR, đột biến POLE, p53 đột biến (bất thường) và nhóm hồ sơ phân tử không đặc hiệu [5].



Hình 1: Sơ đồ phân loại phân nhóm phân tử ung thư nội mạc tử cung theo ProMisE [6] Theo ESMO

Sau đó, vào năm 2022, ESMO có đề cập đến trình tự các xét nghiệm thực hiện để phân nhóm phân tử ung thư nội mạc tử cung với vài sự khác biệt (Hình 2). (1) Bắt đầu

bằng xét nghiệm gen POLE, (2) tiếp theo là dùng phương pháp hóa mô miễn dịch để xác định trình trạng p53 và tình trạng sửa chữa lỗi bất cập [3].



Hình 2: Trình tự các xét nghiệm để phân nhóm phân tử ung thư nội mạc tử cung theo ESMO [3]

Việc xác định đột biến POLE chỉ có thể được thực hiện dựa vào các xét nghiệm phân tử như PCR, giải trình tự gen Sanger, giải trình tự gen thế hệ kế tiếp (Next generation sequencing: NGS).

Kỹ thuật nhuộm HMMD đã được thiết lập tốt đối với protein p53 và MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) hiện được khuyến cáo là phương pháp thực hành tiêu chuẩn cho tất cả các mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô nội mạc tử cung bất kể loại mô học nào và để hoàn thành phân loại phân tử theo thuật toán chẩn đoán (Hình 1), bằng cách giải trình tự miền exonuclease của POLE.

Vì hiện tại không phải tất cả các phòng xét nghiệm đều có thể thực hiện phân loại phân tử trên tất cả các ung thư biểu mô nội mạc tử cung, nên ưu tiên phân loại phân tử đối với các trường hợp mà kết quả có liên quan đến hướng dẫn khuyến nghị điều trị hỗ trợ. Điều này đặc biệt áp dụng cho những trường hợp ung thư biểu mô nội mạc tử cung độ cao hay ở giai đoạn cao (giai đoạn FIGO II), vì hiệu quả lâm sàng đối với những bệnh nhân này sẽ rõ rệt nhất.

Đề nghị trình tự xét nghiệm ở các nơi trang thiết bị còn hạn chế

Tại những cơ sở y tế có hạn chế về trang thiết bị, việc tiếp cận các xét nghiệm phân tử, đặc biệt là xét nghiệm đột biến POLE gặp nhiều khó khăn. Tuy nhiên, xét đến tỷ lệ thấp của đột biến POLE và tiên lượng tương đối tốt của nhóm bệnh nhân này, việc đánh giá dựa trên các yếu tố hình thái và đánh giá hóa mô miễn dịch (HMMD) các protein p53 và MMR vẫn đảm bảo độ chính xác cần thiết trong việc tiên lượng và đưa ra quyết định điều trị cho phần lớn (khoảng 90%) bệnh nhân.

IV. Ý NGHĨA CỦA PHÂN NHÓM PHÂN TỬ CỦA UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Ý nghĩa tiên lượng

Các phân nhóm phân tử tương ứng với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tiên lượng được trình bày trong Bảng 1. Nhóm có tiên lượng tốt nhất là nhóm đột biến POLE, nhóm tiên lượng xấu nhất là nhóm đột biến TP53.

Bảng 1: Phân nhóm phân tử và tiên lượng [3]

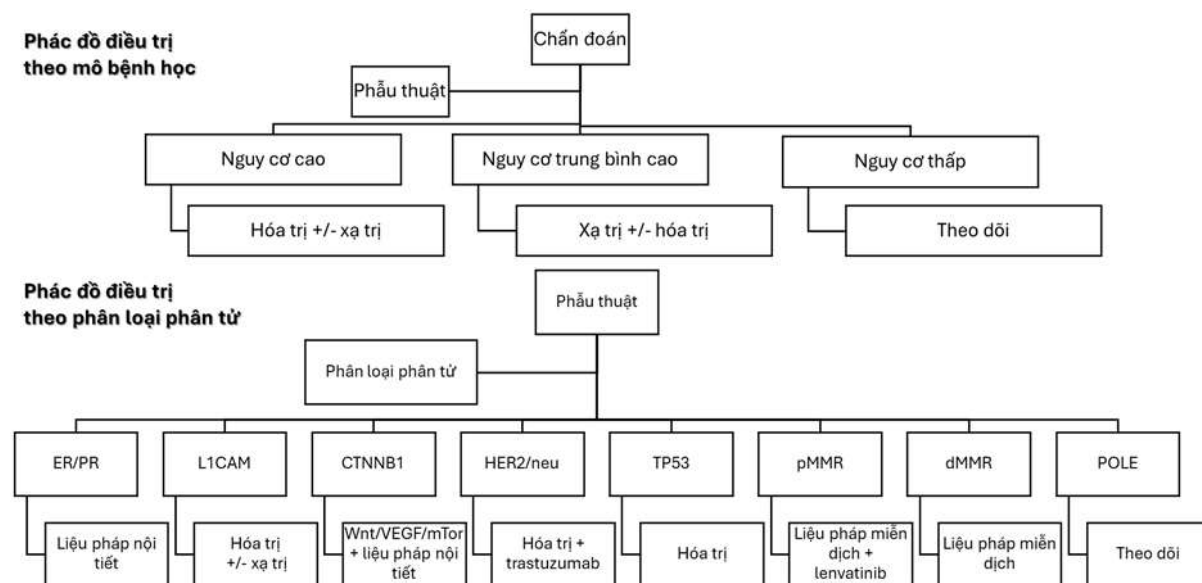
Nhóm phân tử Đặc điểm	Đột biến POLE	dMMR	Đột biến TP53	Hồ sơ phân tử không đặc hiệu
Đặc điểm mô bệnh học	Dạng nội mạc tử cung	Dạng nội mạc tử cung	Tất cả loại mô học	Hầu hết là độ thấp
	Thường là độ cao	Thường là độ cao	Hầu hết là độ cao	Thường là độ thấp
	Hình thái học không rõ ràng	Xâm nhập mạch	Nhiều nhân không điển hình	Biệt hóa tế bào gai
	TILs và TLSs chiếm ưu thế	TILs chiếm ưu thế Xâm nhập kiểu MELF	TILS thấp	ER/PgR lan tỏa, Không có

				TILs
Đặc điểm lâm sàng	BMI thấp	BMI cao	BMI thấp	BMI cao
	Giai đoạn sớm (IA-IB)	Hội chứng Lynch	Giai đoạn tiến xa	
	Khởi phát sớm		Khởi phát muộn	
Xét nghiệm chẩn đoán	NGS/Sanger/Hotspot: P286R, V411L, S297F, A456P, S459F	+ HMMD MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 + Xét nghiệm MSI	HMMD p53	
Tiên lượng	Tốt	Trung bình	Xấu	Trung bình tùy giai đoạn

Thay đổi hướng điều trị

Hình 3 minh họa sự thay đổi từ thuật toán điều trị dựa trên mô bệnh học truyền thống sang thuật toán điều trị theo phân loại phân tử. Mô hình này được xây dựng dựa trên tổng hợp dữ liệu hiện có và các kết quả tiềm năng từ các thử nghiệm trong tương lai, nhưng

không phải là một thuật toán điều trị được xác nhận. Các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai sẽ giúp làm sáng tỏ liệu các phương pháp điều trị dựa trên phân tử có nên thay thế các phương pháp điều trị dựa trên mô bệnh học, hay liệu hai mô hình này có nên được kết hợp [6].



Hình 3: Phác đồ điều trị tiềm năng ung thư nội mạc tử cung [6]

V. KẾT LUẬN

Các yếu tố nguy cơ ở ung thư biểu mô nội mạc tử cung đã được sử dụng trong nhiều thập kỷ để phân tầng nguy cơ và quyết định phác đồ điều trị. Tuy nhiên, ngày nay, các đặc điểm phân tử đang dần được quan tâm nhiều hơn, đóng góp vào hiểu biết về u từ đó

có thể bổ sung các yếu tố nguy cơ kinh điển. Các phương pháp điều trị trong tương lai cho ung thư nội mạc tử cung rất hứa hẹn. Tuy nhiên, vẫn còn cần thêm nhiều bằng chứng để khẳng định chính xác vai trò của các đột biến phân tử cũng như các phương pháp điều trị mới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F:** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians*. Volume 71, Issue 3 p. 209-249.
2. **Kim K-R.** Tumours of the uterine corpus. In: Lokuhetty D, White V A, Watanabe R, eds. *Female genital Tumours*. 5th ed. Lyon: Internal Agency for Research on Cancer (IARC); 2020: 245-308.
3. **Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C,** ESMO Guidelines Working Group Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi33-8.
4. **Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al.** Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73. 10.1038/nature12113
5. **Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al.** Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123:802-13.
6. **Corr B, Cosgrove C, Spinosa D, Guntupalli S.** Endometrial cancer: molecular classification and future treatments. *BMJ Med*. 2022 Oct 31;1(1):e000152.
7. **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 Oct;21(10):2390-2400.
8. **Le DT, Uram JN, Wang H, et al.** Pd-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.
9. **León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al.** Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy.
10. **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* 2020;13:44. 10.
11. **Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T.** Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):52-63.