



中华医学会妇科肿瘤学分会

中国妇科肿瘤临床实践指南

(2023版)

子宫内膜癌 (Endometrial Cancer)



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

子宫内膜癌指南专家委员会

主 审：马 丁 向 阳

主 编：孔北华 王建六

副主编：刘开江 曲芃芃 王世宣 郑 虹 郑文新 宋 坤

编 委（以姓氏笔划为序）：

王颖梅 李小凡 杨 红 杨 萍 汪希鹏 赵卫东

娄 阁 凌 斌 郭红燕 曹冬焱 薛 敏

秘 书：殷爱军



一、诊疗路径

- （一）筛查人群及筛查诊断
- （二）初始治疗
- （三）辅助治疗
- （四）意外发现/未完全分期手术患者的处理
- （五）保留生育功能
- （六）复发后治疗
- （七）特殊病理类型（浆液性癌、透明细胞癌）
- （八）特殊病理类型（未分化/去分化癌、癌肉瘤）
- （九）晚期转移/复发子宫内膜癌全身治疗

附录：分期及病理类型

二、诊疗原则

- （一）病理学检查和分子分型原则
- （二）影像学检查原则
- （三）评估与手术分期原则
- （四）全身治疗及药物反应处理原则
- （五）放射治疗原则
- （六）生存者管理原则

三、讨论

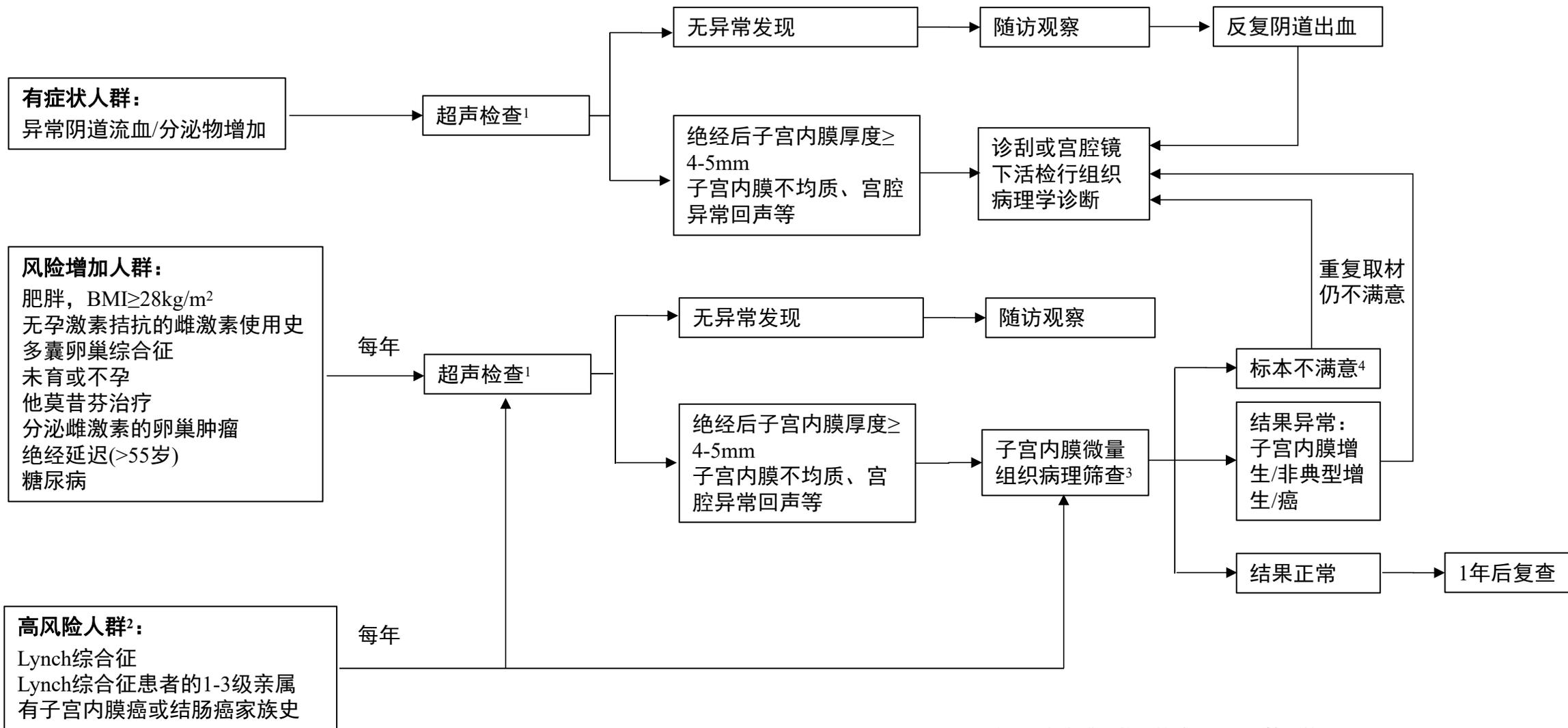
- （一）概述
- （二）流行病学、危险因素、筛查
- （三）遗传性子宫内膜癌
- （四）病理学与分子分型
- （五）临床特征、诊断
- （六）分期、手术
- （七）风险分层、辅助治疗
- （八）晚期转移/复发子宫内膜癌
- （九）特殊病理类型子宫内膜癌
- （十）保留生育功能治疗
- （十一）激素替代治疗
- （十二）生存者管理
- （十三）随访



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

筛查人群及筛查诊断



1. 首选经阴道超声

2. 高风险人群30-35岁以后, 或家族中癌患者发病年龄前5-10岁每年应进行筛查

3. 可采用子宫内膜环状活检或pipette吸管活检

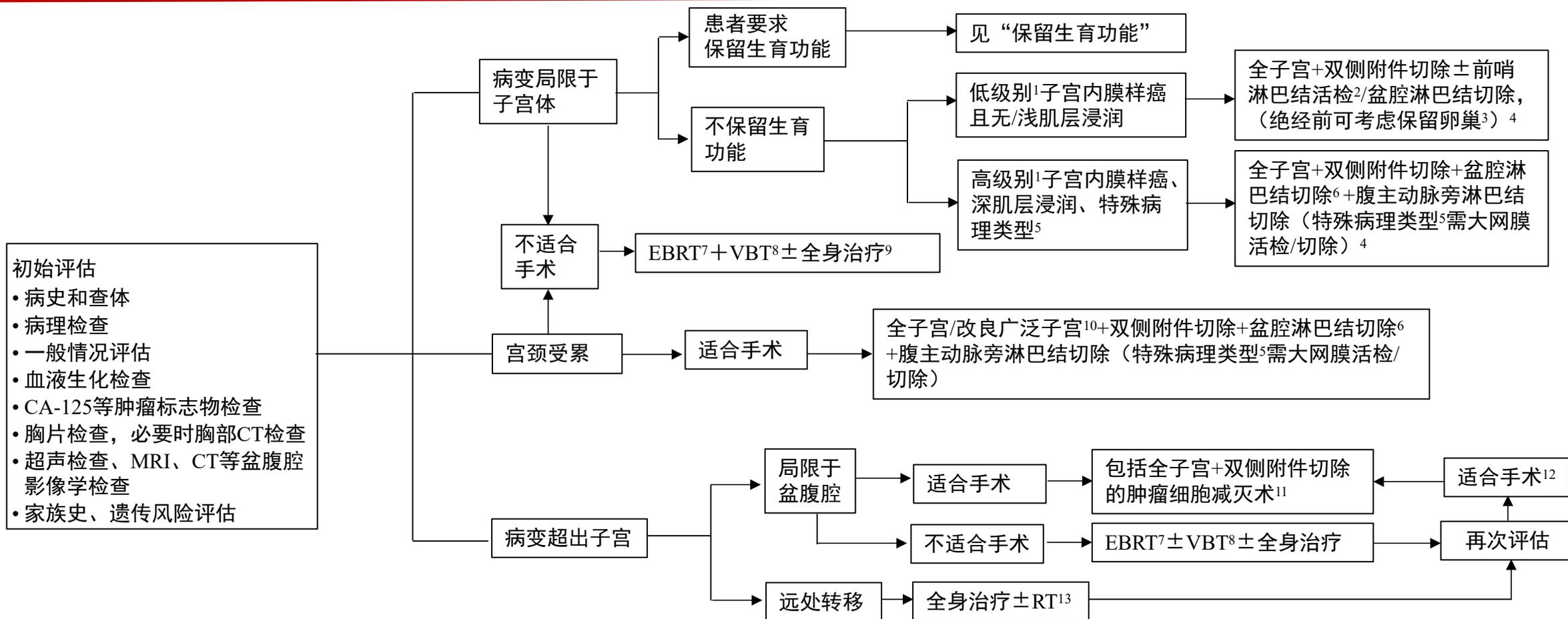
4. 不满意标本: 未见子宫内膜成分或腺体数量<5个, 标本不满意者2-3个月重复子宫内膜微量组织活检



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

初始治疗



1.低级别指G1/2，高级别指G3

2.首选前哨淋巴结活检

3.绝经前患者，特别是年龄<45岁，并且卵巢外观正常、没有遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征或Lynch综合征家族史者

4.首选微创手术方式

5.特殊病理类型：浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤、混合性腺癌、未分化癌/去分化癌、中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌

6.谨慎选择前哨淋巴结活检

7.外照射治疗（External Beam Radiotherapy, EBRT）

8.阴道近距离放射治疗（Vaginal Brachytherapy, VBT）

9.病灶局限于子宫者，全身治疗亦可考虑应用内分泌治疗（醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮，左炔诺孕酮宫内节育器）

10.首选全子宫切除，宫颈受累广泛者可以考虑改良广泛子宫切除

11.可考虑术前新辅助化疗

12.若放疗后评估可手术，手术应在放疗后4-12周进行

13.放射治疗（Radiotherapy, RT）



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助治疗

风险分组 ¹		推荐辅助治疗
低危	IA期、低级别 ² 、内膜样癌	观察
中危	年龄≥60岁或灶性LVSI ³ 的低危患者	首选VBT ⁶ 或考虑观察
	IB期、低级别 ² 、内膜样癌	
	IA期、高级别 ² 、内膜样癌	
	IA期无肌层浸润的特殊病理类型 ⁴	
高中危	低危或中危患者，伴广泛LVSI ³	EBRT ⁷ ±化疗
	IB期、高级别 ² 、内膜样癌	
	II期 ⁵ 内膜样癌	
高危	特殊病理类型 ⁸ 伴肌层浸润	化疗±EBRT±VBT ⁹
	III期/IV期，任意分化、任意病理类型	

分子分型处理：

POLE突变型，I~II期：按低危处理

p53异常型：无肌层浸润，按中危处理；伴肌层浸润，无论分期、分化程度，均按高危处理

错配修复缺陷（Mismatch Repair Deficiency, dMMR）/高度微卫星不稳定（High Microsatellite Instability, MSI-H）型：高中危患者不加化疗

1.分期采用FIGO 2009

2.子宫内膜样癌分化程度采用两分法：低级别指G1/2，高级别指G3

3.淋巴血管间隙浸润（Lymph-Vascular Space Invasion, LVSI）；广泛LVSI，在至少1张苏木精-伊红（Hematoxylin-Eosin, HE）染色切片上LVSI累及的脉管数目≥4个，灶性LVSI累及的脉管数目为1~3个

4.腹水细胞学阳性者联合化疗

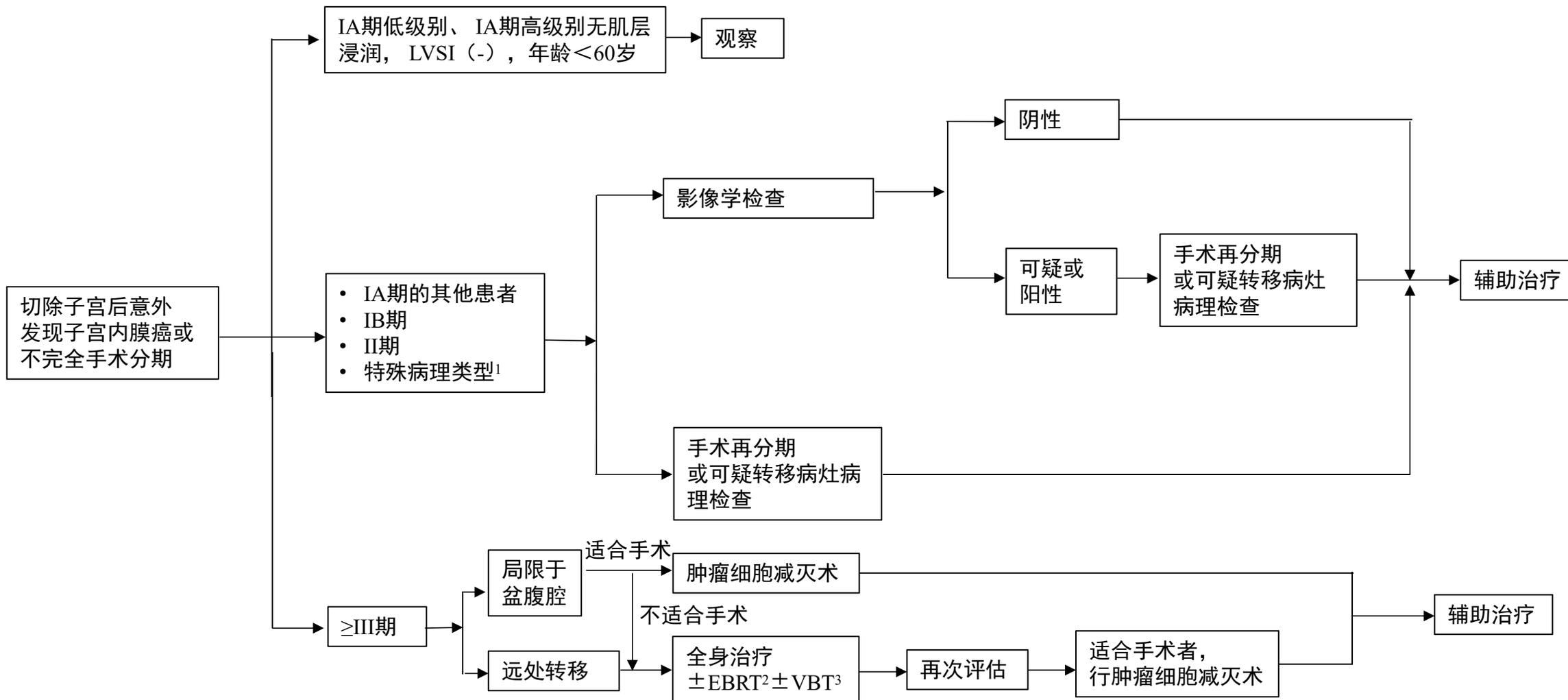
5.阴道近距离放射治疗（Vaginal Brachytherapy, VBT）

6.II期患者仅行筋膜外子宫切除者可联合VBT；行广泛性子宫切除切缘阴性的浅肌层、低级别且无广泛LVSI者可选择观察

7.外照射治疗（External Beam Radiotherapy, EBRT）

8.特殊病理类型：浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤、混合性腺癌、未分化癌/去分化癌、中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌

9.EBRT+同步化疗，然后辅助化疗为I类推荐，化疗放疗序贯治疗为2A类推荐，单纯化疗为2B类推荐



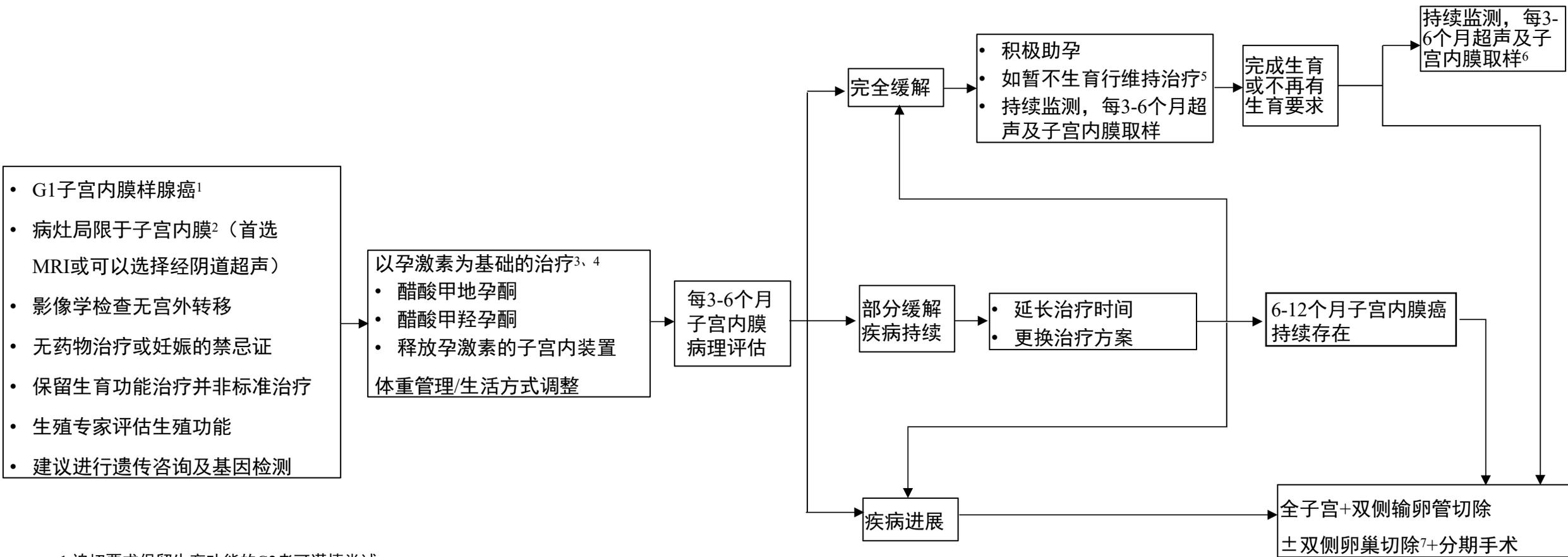
1.特殊病理类型：浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤、混合性腺癌、未分化癌/去分化癌中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌
2.外照射治疗（External Beam Radiotherapy, EBRT）
3.阴道近距离放射治疗（Vaginal Brachytherapy, VBT）



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

保留生育功能



1. 迫切要求保留生育功能的G2者可谨慎尝试

2. 迫切要求保留生育功能的浅肌层浸润者可谨慎尝试

3. 除外孕激素治疗禁忌，包括：血栓风险、肝功能异常、乳腺癌病史等

4. 部分患者可行非孕激素治疗方案：促性腺激素释放激素激动剂联合芳香化酶抑制剂

5. 维持治疗方式包括：释放孕激素的子宫内装置、周期性口服小剂量孕激素、口服短效避孕药

6. 强烈继续保留生育功能的患者，如无复发的高危因素及复发病史，应充分告知其复发及疾病进展风险，严密随访下谨慎地保留子宫。随访期间，推荐尽早维持治疗预防复发

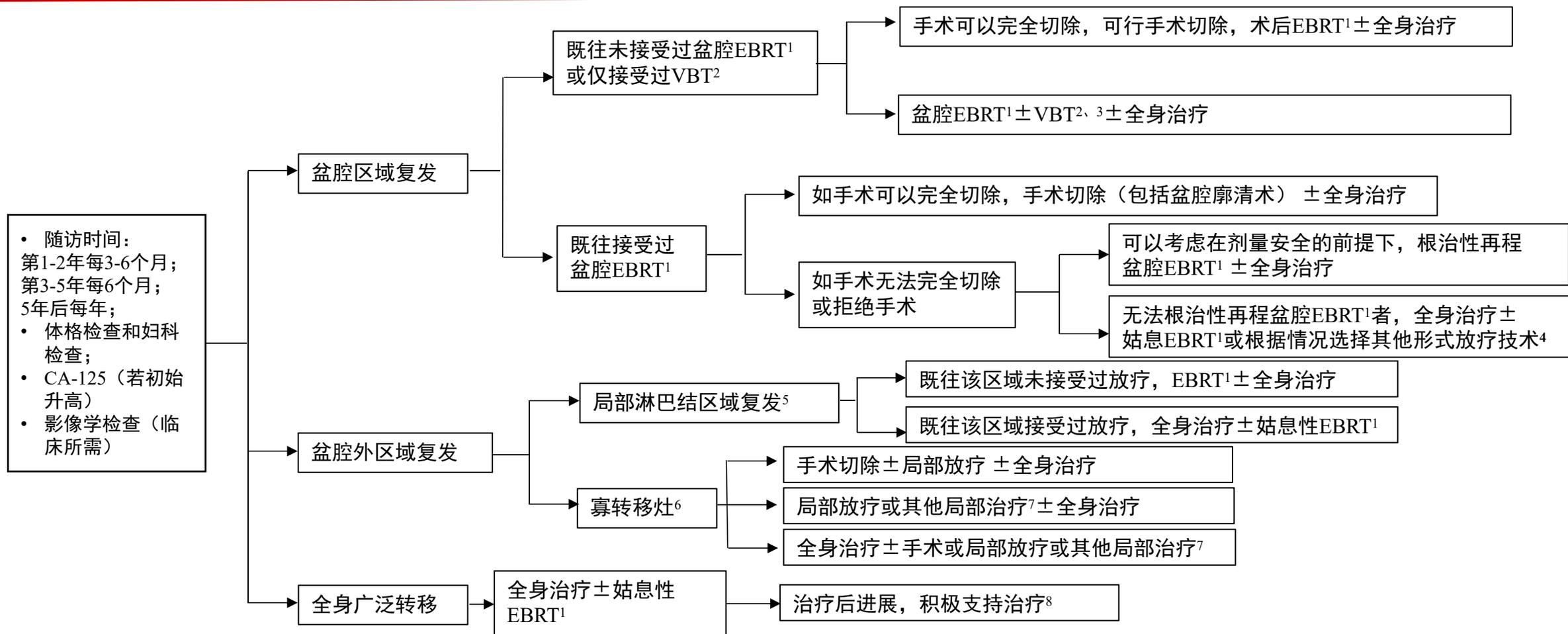
7. 年轻患者，并且卵巢外观正常、没有遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征或Lynch综合征家族史者



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

复发后的治疗



1.外照射治疗（External Beam Radiotherapy, EBRT）
2.阴道近距离放射治疗（Vaginal Brachytherapy, VBT）
3.阴道复发的表浅病灶可以单纯VBT
4.图像引导的VBT、粒子植入、插植等近距离放疗

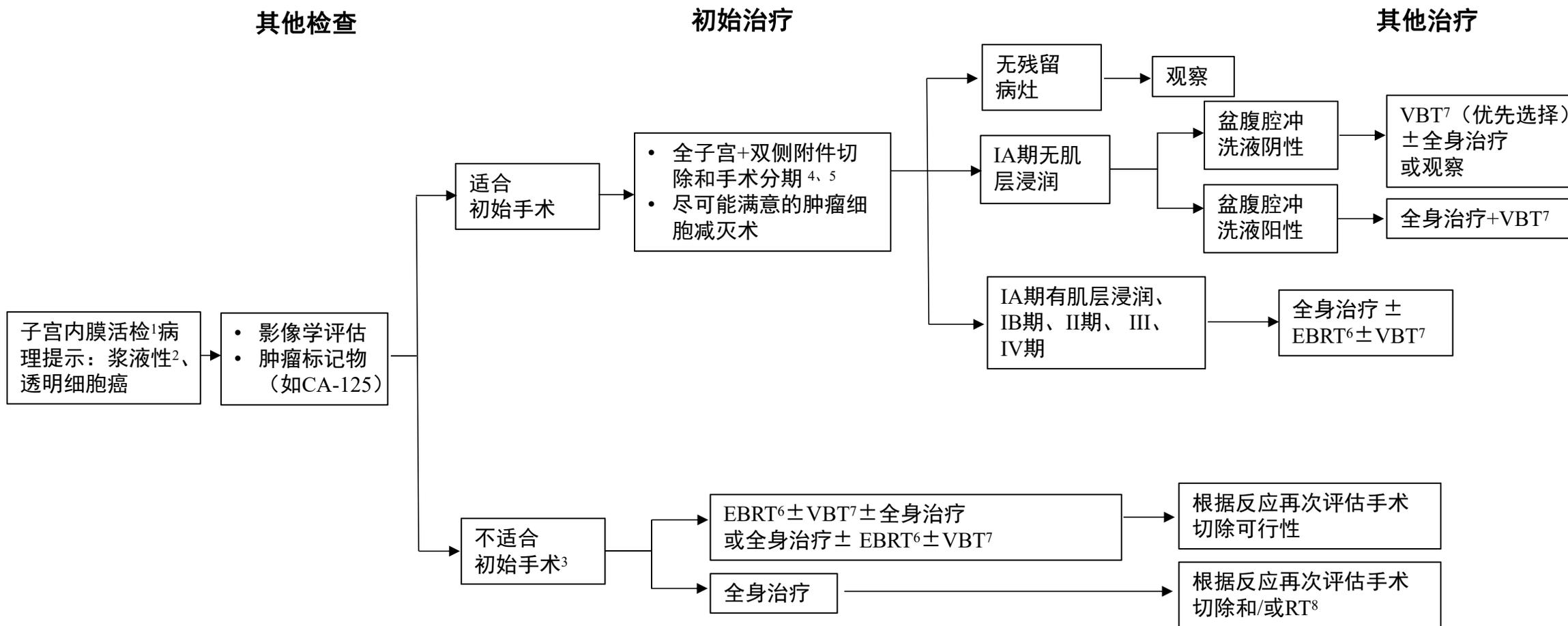
5.腹膜后、腹股沟、锁骨上、纵隔等局部淋巴结区域复发
6.转移的器官数目<3个，转移的肿瘤数目≤5个
7.消融、介入等
8.预防或对症治疗肿瘤相关的精神和/或躯体不适症状，以改善生活质量



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

特殊病理类型- 浆液性癌、透明细胞癌



1. 诊断性刮宫或宫腔镜下诊断性刮宫

2. 对晚期或转移性疾病，推荐人表皮生长因子受体家族（Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER）2检测

3. 病灶无法切除或基于合并症无法耐受手术

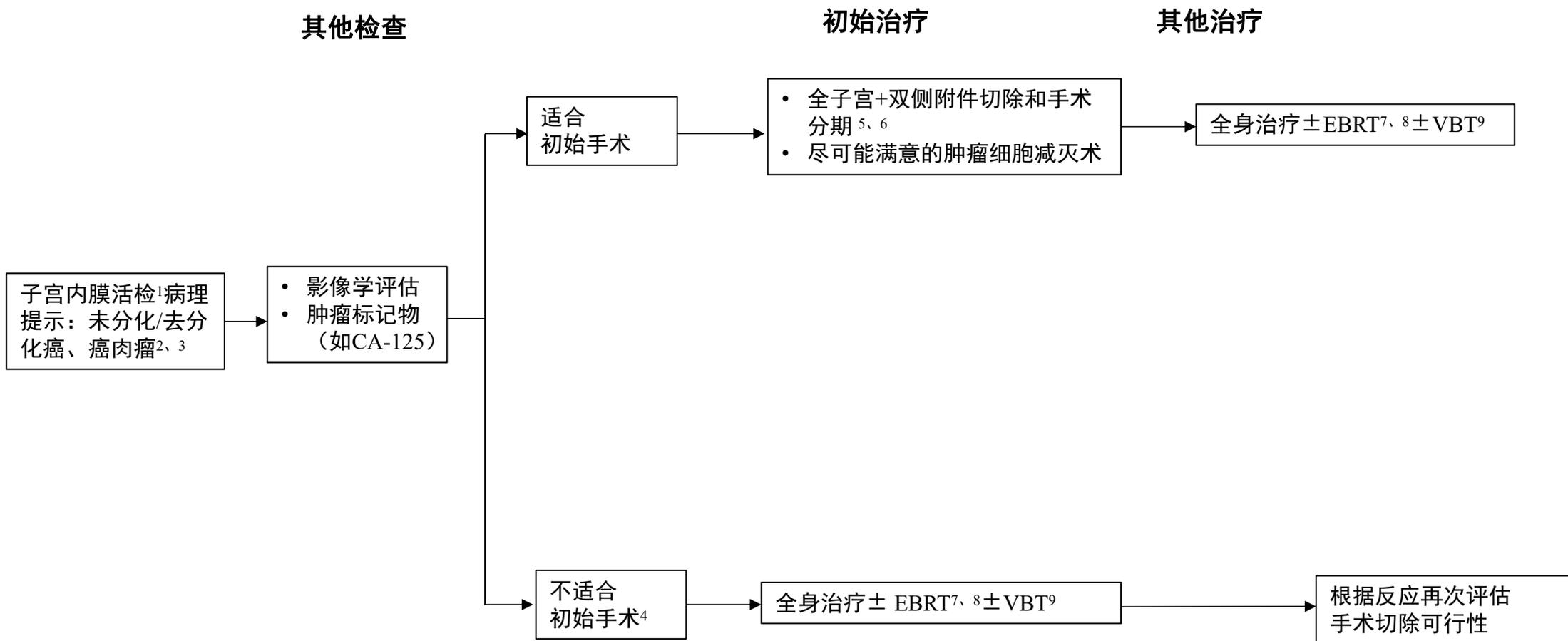
4. 如术前评估为早期，技术上可行，可选择微创手术分期

5. 建议多学科团队全面评估

6. 外照射治疗（External Beam Radiotherapy, EBRT）

7. 阴道近距离放射治疗（Vaginal Brachytherapy, VBT）

8. 放射治疗（Radiotherapy, RT）



1. 诊断性刮宫或宫腔镜下诊断性刮宫
2. 对晚期或转移性癌肉瘤, 推荐HER2 检测
3. 中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌可参考未分化/去分化癌、癌肉瘤的治疗
4. 病灶无法切除或基于合并症无法耐受手术
5. 如术前评估为早期, 技术上可行, 可选择微创手术分期

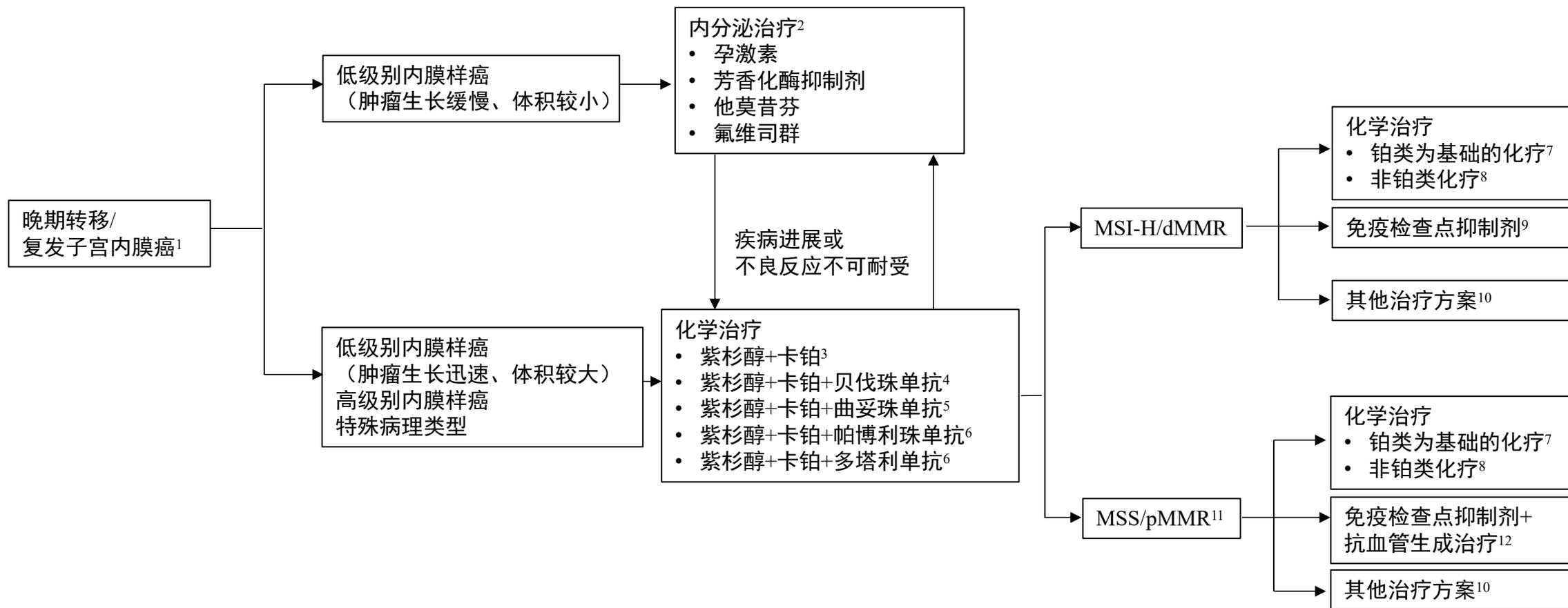
6. 建议多学科团队全面评估
7. 外照射治疗 (External Beam Radiotherapy, EBRT)
8. 若组织学类型为癌肉瘤, 主要为高级别上皮成分者或肉瘤为主 (>50%肉瘤成分) 者需联合EBRT
9. 阴道近距离放射治疗 (Vaginal Brachytherapy, VBT)



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

晚期转移/复发子宫内膜癌 全身治疗



1.如以前未做，建议行MSI/MMR和肿瘤突变负荷（Tumor Mutation Burden, TMB）检测，指导免疫治疗
2.优先推荐的内分泌治疗方案：醋酸甲地孕酮/他莫昔芬（交替服用）或依维莫司/来曲唑
3.紫杉醇联合卡铂（TC）为首选化疗方案，适用于所有组织学类型的高危、晚期转移/复发疾病
4.优先推荐贝伐珠单抗用于对于TP53突变的晚期转移/复发子宫内膜癌
5.曲妥珠单抗用于HER2阳性（免疫组化评分3+或经荧光原位杂交证实基因扩增的免疫组化评分2+）的晚期转移/复发子宫浆液性癌及癌肉瘤
6.基于NRG-GY018/KEYNOTE 868研究和RUBY研究，推荐用于一线治疗（1类）

7.无铂间歇6个月以上可考虑再次应用铂类为基础的化疗
8.常用紫杉醇周疗、阿霉素等方案
9.推荐帕博利珠单抗（2A类）、纳武利尤单抗（2B类）、度伐利尤单抗（2B类）、恩沃利单抗（2B类）、替雷利珠单抗（2B类）、斯鲁利单抗（2B类）、普特利单抗（2B类）
10.免疫和/或靶向治疗适用于晚期转移/复发化疗后疾病进展的患者，需基于生物标记物检测进行选择（若TMB-H为 $\geq 10\text{mut}/\text{mb}$ ，可应用帕博利珠单抗；NTRK基因融合可应用拉罗替尼、恩曲替尼）
11.微卫星稳定（Microsatellite Stability, MSS）/错配修复正常（Mismatch Repair proficient, pMMR）
12.推荐帕博利珠单抗+仑伐替尼（1类）、卡瑞利珠单抗+阿帕替尼（3类）、信迪利单抗+安罗替尼（3类）



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

附录-临床分期 (适用于非手术治疗患者)

子宫内膜癌临床分期（FIGO ¹ ，1971年） ²	
期别	肿瘤范围
I期	癌瘤局限于宫体
IA	子宫腔长度≤8cm
IB	子宫腔长度>8cm
II期	癌瘤累及子宫颈
III期	癌瘤播散于子宫体以外，盆腔内（阴道、宫旁组织可能受累，但未累及膀胱、直肠）
IV期	癌瘤累及膀胱或直肠，或有盆腔以外的播散

1.国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）

2.未行手术接受放射治疗和/或药物治疗者，采用临床分期



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

附录-手术病理分期

子宫内膜癌TNM（2017年，第8版）和FIGO¹（2009年）手术病理分期²

TNM分期	FIGO分期	
T	FIGO分期	原发肿瘤
TX		原发肿瘤无法评估
T0		无原发肿瘤证据
T1	I	肿瘤局限于宫体，包括子宫颈腺体受累
T1a	IA	肿瘤局限于子宫内膜或浸润子宫肌层<50%
T1b	IB	肿瘤浸润子宫肌层≥50%
T2	II	肿瘤浸润子宫颈间质结缔组织，但未超出子宫。不包括子宫颈腺体受累
T3	III	肿瘤累及子宫浆膜、附件、阴道或宫旁
T3a	IIIA	肿瘤累及子宫浆膜和（或）附件（直接浸润或转移）
T3b	IIIB	累及阴道（直接浸润或转移），或累及子宫旁
T4	IVA	肿瘤浸润膀胱黏膜和（或）肠黏膜
N	FIGO分期	局部淋巴结
NX		区域淋巴结无法评估
N0		无区域淋巴结转移
N0 (i+)		区域淋巴结见孤立肿瘤细胞<0.2 mm
N1	IIIC1	盆腔区域淋巴结转移
N1mi		盆腔区域淋巴结转移（转移灶直径0.2mm-2.0 mm）
N1a		盆腔区域淋巴结转移（转移灶直径>2.0 mm）
N2	IIIC2	腹主动脉旁淋巴结转移，伴或不伴盆腔淋巴结转移
N2mi		腹主动脉旁区域淋巴结转移（转移灶直径0.2mm-2.0 mm），伴或不伴盆腔淋巴结转移
N2a		腹主动脉旁区域淋巴结转移（转移灶直径>2.0 mm），伴或不伴盆腔淋巴结转移
若仅通过前哨淋巴活检发现有转移，N前缀为sn		
M	FIGO分期	远处转移
M0		无远处转移
M1	IVB	远处转移（包括转移至腹股沟淋巴结、腹腔、肺、肝或骨）

1.国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）

2.如无特殊标注，本指南均采用FIGO 2009 手术病理分期



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

附录-FIGO 2023分期（参考使用）

FIGO（2023年）分期 ^{a,b}	
I期	局限于子宫体和卵巢 ^c
IA	病变局限于内膜，非侵袭性组织学类型（即低级别内膜样癌）浸润肌层<50%且无或局灶LVSI，预后良好
	IA1 非侵袭性组织学类型局限于内膜息肉或内膜
	IA2 非侵袭性组织学类型浸润肌层<50%且无或局灶LVSI
	IA3 低级别内膜样癌局限于子宫和卵巢 ^c
IB	非侵袭性组织学类型浸润肌层≥50%且无或局灶LVSI ^d
IC	侵袭性组织学类型 ^e 局限于内膜息肉或内膜
II期	累及宫颈间质无宫外转移，广泛LVSI，侵袭性组织学类型伴肌层浸润
IIA	非侵袭性组织学类型累及宫颈间质
IIB	非侵袭性组织学类型伴广泛LVSI ^d
IIC	侵袭性组织学类型 ^e 伴肌层浸润
III期	任意组织学类型伴局部和/或区域病变
IIIA	直接浸润或转移累及子宫浆膜、附件
	IIIA1 累及卵巢或输卵管（除外符合IA3标准）
	IIIA2 累及子宫浆膜下或浆膜
	IIIB 直接浸润或转移累及阴道和/或宫旁，或盆腔腹膜
IIIB	IIIB1 直接浸润或转移累及阴道和/或宫旁
	IIIB2 转移到盆腔腹膜
IIIC	转移到盆腔和/或腹主动脉旁淋巴结 ^f
	IIIC1 转移至盆腔淋巴结
	IIIC1i 微转移
	IIIC1ii 宏转移
	IIIC2 转移至腹主动脉旁淋巴结（肾血管水平之下），伴或不伴盆腔淋巴结转移
	IIIC2i 微转移
	IIIC2ii 宏转移
IV期	肿瘤累及膀胱和/或肠道黏膜和/或远处转移
IVA	肿瘤累及膀胱和/或肠道黏膜
IVB	腹腔腹膜转移/腹膜癌变超出盆腔
IVC	远处转移，包括任何腹腔外或腹腔内肾血管水平之上的淋巴结、肺、肝、骨

a. 子宫内膜癌应进行手术分期和病理评估；任何分期都应记录分化程度、组织学类型和LVSI。为指导辅助治疗决策，所有的子宫内膜癌患者推荐分子分型检测（POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn）用于风险预后分层。

b. 早期子宫内膜癌的标准术式是微创术式的全子宫+双侧附件切除。特殊病理类型（如浆液性癌、未分化癌、癌肉瘤）腹腔镜下转移风险高，应行结肠下网膜切除。高中危/高危患者应行淋巴结切除分期。为评估分期，前哨淋巴结（SLN）活检可作为系统性淋巴结切除的替代选择。低危/低中危患者可考虑行SLN活检以排除偶然发现的淋巴结转移，确保病变局限于子宫。FIGO也认可ESGO-ESTRO-ESP指南中所有子宫内膜癌患者均可行SLN的意见。SLN活检应联合超分期以提高微小转移的检出率。

c. 低级别内膜样癌同时累及卵巢和内膜预后良好，若满足以下条件推荐不行辅助治疗：浅肌层浸润（<50%），无广泛LVSI，无其他转移灶，单侧卵巢肿瘤包膜未破裂、未累及包膜（即pT1a）；低级别病变局限于内膜和卵巢（IA3期）需与内膜癌广泛播散至卵巢鉴别（IIIA1期）。

d. LVSI按照WHO2020：广泛LVSI为≥5个脉管癌栓。

e. 分化和组织学类型

- 浆液性癌、透明细胞癌、中肾管样腺癌、胃肠型黏液腺癌、未分化癌、癌肉瘤为高级别肿瘤。对于内膜样癌，分化基于实性成分比例：低级别为G1（≤5%）和G2（6%-50%），高级别为G3（>50%）。当细胞核异型性明显时，G1和G2分级应提高1级。低级别肿瘤中出现不寻常的核异型性提示应评估p53状态除外浆液性癌。根据镜下腺体特征对腺癌伴鳞癌分化进行分级。
- 非侵袭性组织学类型包括低级别（G1和G2），侵袭性组织学类型包括高级别（G3）、浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、混合性腺癌、中肾管样癌、胃肠型黏液腺癌、癌肉瘤。
- 高级别内膜样癌在预后、临床特征、分子改变方面存在异质性，从分子分型中可获取预后信息，指导辅助治疗。若未行分子分型，高级别内膜样癌无法精准风险分层，因此，强烈推荐分子分型。为避免治疗不足，分子分型未知的高级别内膜样癌在FIGO分期中视为侵袭性组织学类型。

f. 微转移为淋巴结转移（pN1（mi））。孤立肿瘤细胞（ITCs）转移预后意义未知，记录为pN0（i+）。基于TNM，宏转移>2mm，微转移为0.2-2mm和或>200个细胞，孤立肿瘤细胞为<0.2mm和≤200个细胞。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

附录-FIGO 2023分期（参考使用）

FIGO（2023年）分期 分子分型 ^a	
分期	分子分型
IA期 _m -POLEmut	POLE超突变型，局限于子宫体或累及宫颈，无论LVSI或组织学类型
IIC期 _m -p53abn	p53异常型，局限于子宫体且伴肌层浸润，有或无宫颈累及，无论LVSI或组织学类型

a. 结合分子分型的分期可更好提示预后。为指导辅助治疗决策，所有的子宫内膜癌患者推荐分子分型检测（POLEmut, MMRd, NSMP, p53abn）用于风险预后分层。活检标本可行分子分型，不需在切除的子宫标本上重复检测。若行分子分型，所有分期均应记录。

- 预后良好：POLE致病突变（POLEmut）
- 预后中等：MMRd/MSI和无特异性分子改变（No Specific Molecular Profile/No Surrogate Marker Profile, NSMP）型
- 预后差：p53异常（p53abn）
- FIGO I期和 II 期基于手术/解剖学和组织病理学。若分子分型为POLE突变或p53异常，修正分期，下标“ m ”代表分子分型，在分期中标明。
若分子分型为MMRd和NSMP，不影响分期但应记录为I期_mMMRd、I期_mNSMP、II期_mMMRd 或II期_mNSMP
- FIGO III期和IV 期基于手术/解剖学。分子分型不改变分期，若已知分子分型应记录为III_m或IV_m。例如，若分子分型为p53异常，应记录为III期_{mp}53abn 或 IV期_{mp}53abn



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

附录-病理

2020 WHO¹ 子宫内膜癌病理学分类

子宫内膜癌——上皮性	ICD-O 编码
内膜样癌（Endometrioid adenocarcinoma）	8380 / 3
POLE超突变型内膜样癌	
错配修复缺陷型内膜样癌	
p53突变型内膜样癌	
无特异性分子改变型内膜样癌	
浆液性癌（Serous carcinoma）	8441 / 3
透明细胞癌（Clear cell adenocarcinoma）	8310 / 3
未分化癌（Undifferentiated carcinoma）/去分化癌（Dedifferentiated carcinoma）	8020 / 3
混合性腺癌(Mixed cell adenocarcinoma)	8323 / 3
中肾管腺癌（Mesonephric adenocarcinoma）	9110 / 3
鳞状细胞癌（Squamous cell carcinoma）	8070 / 3
黏液性癌，肠型(Mucinous carcinoma, intestinal type)	8144 / 3
中肾管样腺癌（Mesonephric-like adenocarcinoma）	9111 / 3
癌肉瘤(Carcinosarcoma)	8090 / 3

1.世界卫生组织（World Health Organization, WHO）



一、手术切除范围：

全子宫切除+双侧附件切除（首选）

改良广泛子宫切除+双侧附件切除

盆腹腔淋巴结切除

二、子宫内膜癌的病理学评估：

（一）子宫：

1.子宫切除术类型的描述：按照Q-M分型描述子宫内膜癌的子宫切除是A型、B型或者C型。

2.取出子宫标本完整性的描述包括：（1）是否置于标本袋中取出；（2）是否完整取出子宫；（3）是否旋切子宫后取出；（4）其他。

3.剖视子宫标本后肿瘤位置的描述：（1）位于子宫腔是否累及宫颈；（2）位于子宫角、中段或下段；（3）肿瘤大小；（4）肉眼观肌层受侵的深度等；（5）是否累及切缘；（6）子宫浆膜是否受累。

4.组织学分类：按照2020年第5版WHO分类中子宫内膜癌的病理进行分类：子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、未分化/去分化癌、混合性腺癌、癌肉瘤、中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌。

5.组织学分级：子宫内膜样癌采用FIGO分级标准：1级，实性生长区 $\leq 5\%$ ；2级，实性生长区占6%-50%；3级，实性生长区 $> 50\%$ 。

采用2020年第5版WHO分类组织学分级：低级别（G1/2）和高级别（G3）。

6.宫颈间质受累：分为有间质受累，无间质受累。

7.LVSI：分为无脉管受累、灶性脉管受累、广泛脉管受累。



（二）转移病灶的描述：描述子宫外其他受累组织/器官（输卵管、卵巢、阴道、宫旁、腹膜、大网膜及其他）的情况。

（三）淋巴结的描述：1.术中描述淋巴切除的位置和淋巴结转移的水平（如盆腔，髂总及腹主动脉旁）；2.前哨淋巴结活检，需肉眼评价，以保证标本中包含淋巴结组织；3.对前哨淋巴结进行病理超分期，以检测较小肿瘤转移灶，区分三种转移情况：孤立肿瘤细胞转移、微转移及宏转移，并描述各种转移的淋巴结数目。

（四）腹水细胞学留取方法：术前电凝或结扎双侧输卵管伞端及峡部，留取100ml-200ml腹腔冲洗液，立即送细胞学检查，注意冲洗盆腔时要防止冲洗液流至上腹腔。

（五）免疫组化和其他分子检测

1.初始治疗患者标本可进行免疫组化系列检测如雌激素受体（Estrogen Receptor, ER）、孕激素受体（Progesterone Receptor, PR）、p53、MMR（MLH1、PMS2、MSH2、MSH6）、Ki-67、p16、PTEN、PAX2、Napsin A、HNF-1b、癌胚抗原、波形蛋白、E-cadherin、B-catenin等。对早期患者标本可考虑行L1CAM免疫组化、ARID1A、CTNNB1基因突变检测。怀疑有特殊浸润方式或淋巴结微转移，肿瘤细胞不明显时，可行细胞角蛋白（Cytokeratin, CK）、CK7或PAX8免疫组织化学染色以免漏诊。

2.建议在III期、IV期和复发疾病的情况下，根据需要加做以下分子检测：HER2、程序性死亡蛋白配体-1（Programmed Death Ligand-1, PD-L1）、TMB、NTRK基因融合。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

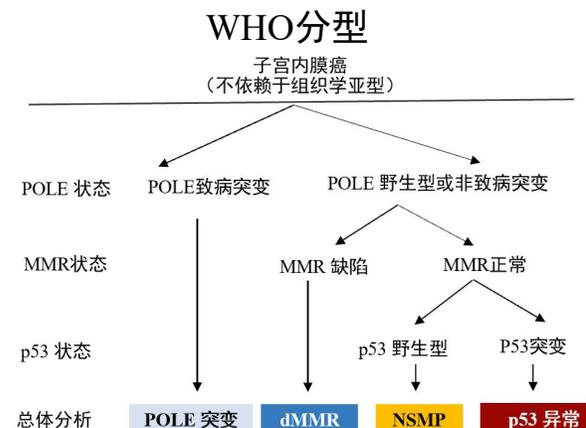
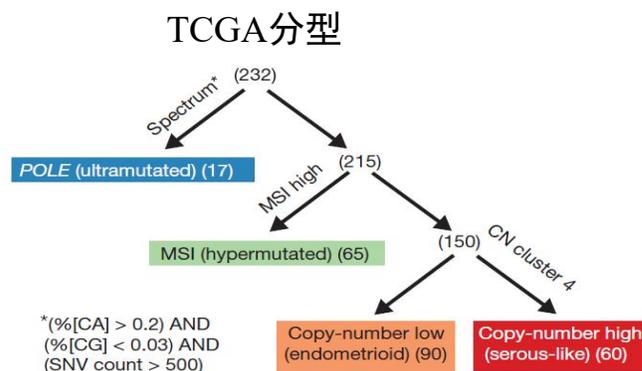
子宫内膜癌

分子分型原则

一、子宫内膜癌的分子检测分为四型：POLE突变（POLE Ultra-mutated）型、MSI-H/dMMR型、高拷贝数（Copy Number High）型/p53异常型和低拷贝数（Copy Number Low）型/无特异性分子改变（No Specific Molecular Profile/No Surrogate Marker Profile, NSMP）型。

二、子宫内膜癌的癌症基因组图谱项目（The Cancer Genome Atlas, TCGA）分型是基于基因组学、转录组学、蛋白组学、基因拷贝数量和基因甲基化数据的分子分型，将内膜癌分为四种类型，预后上存在显著差异。目前临床也有实用的替代检测方法，如WHO /美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）分型、PromisE分型、Trans-PORTEC分型等。

三、有条件的情况下，应对所有子宫内膜癌标本进行分子分型及相关基因检测，分子分型有助于合理制定治疗方案、选择辅助治疗方法及预后判断。



四、建议所有子宫内膜癌患者行MMR蛋白检测作为筛查

- （一）若结果不明确，可行MSI检测。
- （二）如果有MLH1缺失应进一步评估启动子甲基化，以评估是否为表观遗传学改变。
- （三）建议对所有其他MMR异常进行遗传咨询、分子检测，明确是否为胚系遗传。
- （四）对于MMR表达无缺失/MSI稳定或者未接受筛查但有子宫内膜癌和/或结直肠癌家族史的人，建议进行遗传咨询和检测。



一、初始检查

（一）非保留生育功能者

- 1.推荐行术前盆腔超声检查。超声检查是子宫内膜恶性肿瘤最常用的辅助检查手段，可初步评估子宫体大小、子宫内膜厚度、肌层是否浸润、附件有无占位等，经阴道彩超检查准确度更高。不同指南对经阴道超声判断绝经后异常子宫内膜厚度的确定值有所差异，结合FIGO以及欧洲肿瘤内科协会（European Society for Medical Oncology, ESMO）指南，内膜厚度 $\geq 4-5$ mm，绝经后阴道出血罹患子宫内膜癌的风险明显增加^[1]。
- 2.首选盆腔MRI评估肌层浸润深度和宫颈间质浸润情况，这些特征是子宫内膜癌分期的重要指标。动态对比增强MRI和T2加权图像能有效评估肌层浸润深度和宫颈间质浸润情况，准确率分别为98%和90%^[2,3]。
- 3.推荐胸部X线检查。如果发现异常，建议行胸部CT检查（非强化）。
- 4.对于高级别肿瘤（如：高级别子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、混合性腺癌、未分化癌/去分化癌、癌肉瘤、中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌），首选胸部/腹部/盆腔CT评估病灶转移情况。
- 5.对于接受全子宫切除术后偶然发现子宫内膜癌或分期不完全且有危险因素的患者建议胸部/腹部/盆腔CT以评估病灶转移情况。明确的危险因素包括：高级别癌、肌层浸润深度 $>50\%$ 、宫颈间质受累、LVSI和肿瘤直径 >2 cm。
- 6.如果怀疑特定部位转移，推荐进行颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟或全身PET/CT检查。2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖正电子发射断层扫描（FDG-PET）-CT在检测远处转移方面显示出高特异性和阳性预测价值^[4]。FDG-PET-CT在患者术前检测淋巴结转移和术后疾病复发方面具有很好的诊断效能^[5]。
- 7.应基于转移性疾病的症状和临床特征来决定是否进行其他影像学检查。



（二）保留生育功能者

1. 首选盆腔 MRI 进行肌层浸润和局部疾病范围的评估，若存在禁忌证，可行经阴道盆腔超声检查评估。
2. 胸部 X 线检查。如果发现异常，则进行胸部 CT 检查（非强化）。
3. 如果怀疑患者特定部位转移，则考虑颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟或全身 PET/CT。
4. 初治过程中，应基于转移性疾病的症状和临床特征来决定是否进行其他影像学检查（适应证可能包括异常体格检查结果，例如阴道肿瘤；可触及的肿块或淋巴结肿大；以及新的盆腔、腹部或肺部症状）。

二、随访/监测

（一）非保留生育功能者

影像学检查应基于患者症状、风险评估和复发或转移性疾病的临床特征。

（二）保留生育功能者

对于药物治疗失败的患者，即 6-9 个月后仍为持续性子宫内膜癌的患者，尤其是需要考虑进一步保留生育能力的方案时，应首选盆腔 MRI 复查。

三、疑似复发或转移

（一）根据症状或体格检查结果，建议进行腹部/盆腔和/或胸部 CT。

（二）根据临床指征，考虑对特定患者进行全身 PET/CT 和/或腹部/盆腔 MRI。



一、手术分期的适应证

若患者不保留生育功能，对病变局限于子宫的子宫内膜癌患者，手术治疗（子宫、双附件切除及淋巴结评估）是主要治疗方法^[6-8]。

对有子宫外转移的晚期患者，经多学科协作团队（Multi-Disciplinary Team, MDT）评估能完全切除病灶，且手术风险和对术后生活质量的影响尚可者，可考虑行肿瘤细胞减灭术（包括切除肿大淋巴结）。如果基于影像学检查和手术探查发现有明显子宫外转移病灶，仅为分期可不行淋巴结切除^[9]。

二、手术分期的范围

淋巴结评估主要涉及子宫引流的淋巴结区域，通常包括盆腔淋巴结清扫±腹主动脉旁淋巴结切除，它是早期子宫内膜癌手术分期的重要组成部分，可能影响术后辅助治疗方案。盆腔淋巴结切除应包括髂外、髂内、闭孔、髂总淋巴结。对于高危患者，如深肌层浸润、组织学类型为高级别肿瘤（如：高级别子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、混合性腺癌、未分化癌/去分化癌、癌肉瘤、中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌），腹主动脉旁淋巴结评估应包括肠系膜下动脉和肾血管水平区域的淋巴结^[10]。前哨淋巴结（Sentinel Lymph Node, SLN）可用于病变局限于子宫的患者^[11]。另外，应切除盆腔或主动脉区可疑或肿大的淋巴结以除外淋巴结转移^[10]。

手术分期应对腹膜、膈肌和腹腔器官浆膜面进行全面探查，并对任何可疑病变进行活检^[10]。

虽然腹腔细胞学检查不影响分期，但FIGO和AJCC仍建议在手术期间留取细胞学标本^[10]。

对于特殊病理类型：浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤、混合性腺癌、未分化癌/去分化癌等患者，应行大网膜切除术或大网膜活检术^[10]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

评估和手术分期原则

对于术前影像学评估为II期的患者，首选筋膜外子宫切除。为达到手术切缘阴性，可选择改良广泛子宫切除术。

对绝经前，特别是<45岁的低级别子宫内膜样癌、无/浅肌层浸润、术前检查和术中评估无卵巢累及和子宫外转移的患者，可考虑保留卵巢，但应切除双侧输卵管。对有胚系BRCA突变、Lynch综合征或子宫内膜癌家族史的患者，不建议保留卵巢^[9]。

三、手术分期的途径

手术分期的途径包括腹腔镜、机器人、经阴道、开腹，对术前评估病灶相对局限的患者标准手术途径为微创手术^[10]。随机研究、Cochrane数据库综述和回顾性研究均显示对于该类患者，微创手术的手术部位感染、输血、静脉血栓栓塞发生率均较低，住院时间缩短，医疗成本较低，且不影响肿瘤学结局^[12-16]。无论采取何种方式，为达到无瘤原则，应完整切除子宫，避免腹腔内粉碎肿瘤或肿瘤破裂^[10]。如果子宫经阴道取出时有破裂风险，应改用其他措施（如：经腹部小切口、使用内取物袋）。子宫外和子宫颈转移的肿瘤（不包括淋巴结转移）是微创手术的相对禁忌证^[17]。



一、子宫内膜癌前哨淋巴结活检术的适应证

前瞻性和回顾性研究表明，与系统盆腔淋巴结切除术相比，前哨淋巴结活检术（Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB）结合病理超分期可增加淋巴结转移的检出率，在病变明显局限于子宫的患者中假阴性率较低^[18-22]。最近的证据表明，也可用于高危组织学类型（如浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤等）^[23,24]。

当术前影像学检查无子宫外转移或术中探查无明显宫外病灶时，SLNB可用于病变局限于子宫患者的手术分期^[10]。

SLNB的关键在于严格按照前哨淋巴结检测流程，这要求在单侧SLN无法检出的病例中进行该侧盆腔系统淋巴结切除术^[10]。早期低危子宫内膜癌应用SLNB，具有微创和较好的肿瘤安全性，可以代替系统性淋巴结切除术，推荐常规应用；合并危险因素的内子宫内膜癌患者SLNB能否替代盆腔系统淋巴结切除术，仍需高级别循证医学证据^[11]。

二、前哨淋巴结示踪剂注射部位

宫颈部注射染料可用于识别具有高转移风险的淋巴结。通过宫颈表浅（1-3 mm）和深部组织（1-2 cm）两点法（3、9点）或4点法（2、4、8、10点或3、6、9、12点）注射染料，示踪剂可覆盖子宫常见的淋巴引流通路^[22,25]。

三、示踪剂的选择

示踪剂种类包括生物活性染料（蓝色染料、纳米炭等）、放射性核素、荧光示踪剂（吲哚菁绿）等。生物活性染料可通过肉眼术中识别SLN，不受手术途径限制^[26]，但容易弥散至周围组织。放射性核素及荧光示踪剂需要特殊成像设备，但组织穿透性较好。吲哚菁绿是国际指南推荐用于子宫内膜癌SLNB的示踪剂，目前在国内外广泛应用，其检出率在各种示踪剂中最高^[22,25,26]。

四、前哨淋巴结的淋巴引流通路及术中识别

注射到子宫颈的染料可很好地渗透到子宫旁和阔韧带内血管区域淋巴道，进一步显示盆腔引流区和甚至腹主动脉旁的前哨淋巴结。

常见的子宫内膜癌前哨淋巴结淋巴引流通路为上宫颈旁通路（Upper Paracervical Pathway, UPP），子宫体淋巴干常跨过闭塞的脐动脉，盆腔前哨淋巴结最常见于髂外动脉内侧、腹下腹膜侧或闭孔区的上部。另一个少见的通路为下宫颈旁通路（Lower Paracervical Pathway, LPP），为淋巴管未越过闭塞的脐动脉，而是沿着中段输尿管系膜向头侧走行，这种情况下，前哨淋巴结常见于髂总、骶前区^[27]。第三条罕见的通路为骨盆漏斗韧带通路（Infundibulo Pelvic Pathway, IPP），淋巴管沿骨盆漏斗韧带至腹主动脉旁淋巴结区域^[28]，如图1所示。

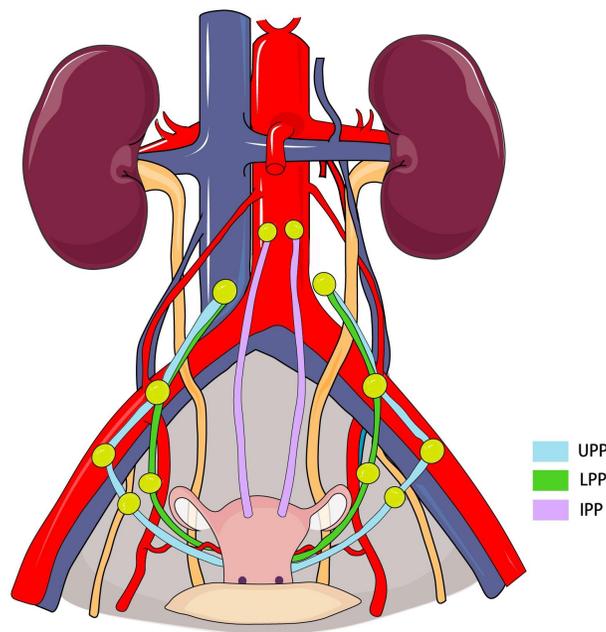


图1. 子宫内膜癌前哨淋巴结常见引流通路



五、前哨淋巴结超分期检测

SLNB另一个潜在临床价值在于SLN中少量肿瘤细胞的淋巴结转移只能通过病理超分期技术检出。

切除的SLN 应做常规石蜡切片和H&E染色病理检查。有条件的医院推荐行病理超分期检查。超分期检查包括连续切片和免疫组化染色，可增加“微小转移”的检出率^[29]。目前SLN 超分期检查尚无标准方法，不同研究也未发现某一方法有明显优势。美国斯隆凯特纪念医院采用的方法，先进行常规H&E染色检查，如果结果为阴性，则从每个石蜡块切下相邻两张间隔50 μ m的5 μ m切片，分别进行H&E和细胞角蛋白AE1/AE3 染色，遗漏SLN中的微小转移病灶的概率较低。这种方法简便易行，值得借鉴应用^[30]。

另外，应明确报告孤立肿瘤细胞的淋巴结。在子宫内膜癌中，当在无宏转移和微转移的情况下检测到孤立肿瘤细胞时，将淋巴结分期命名为pN0 (i+) ^[31]。

六、前哨淋巴结示踪流程

应在子宫切除术前进行SLN的识别（除非特殊情况如子宫过大，必须先行切除才能暴露髂血管区域者）。术中打开后腹膜，沿淋巴引流区域寻找示踪剂标记的淋巴管，沿着示踪淋巴管寻找第一站标记的淋巴结，记录各SLN 显影的时间、切除各SLN的位置以及数目。如一侧盆腔SLN 显影失败，应行该侧盆腔淋巴结系统切除术。如果发现明显肿大的淋巴结，可疑肿瘤转移，无论是否为SLN，均应切除。如SLN失踪失败，也可选择重复在宫颈注射示踪剂增加SLN检出率。具体流程图如下。

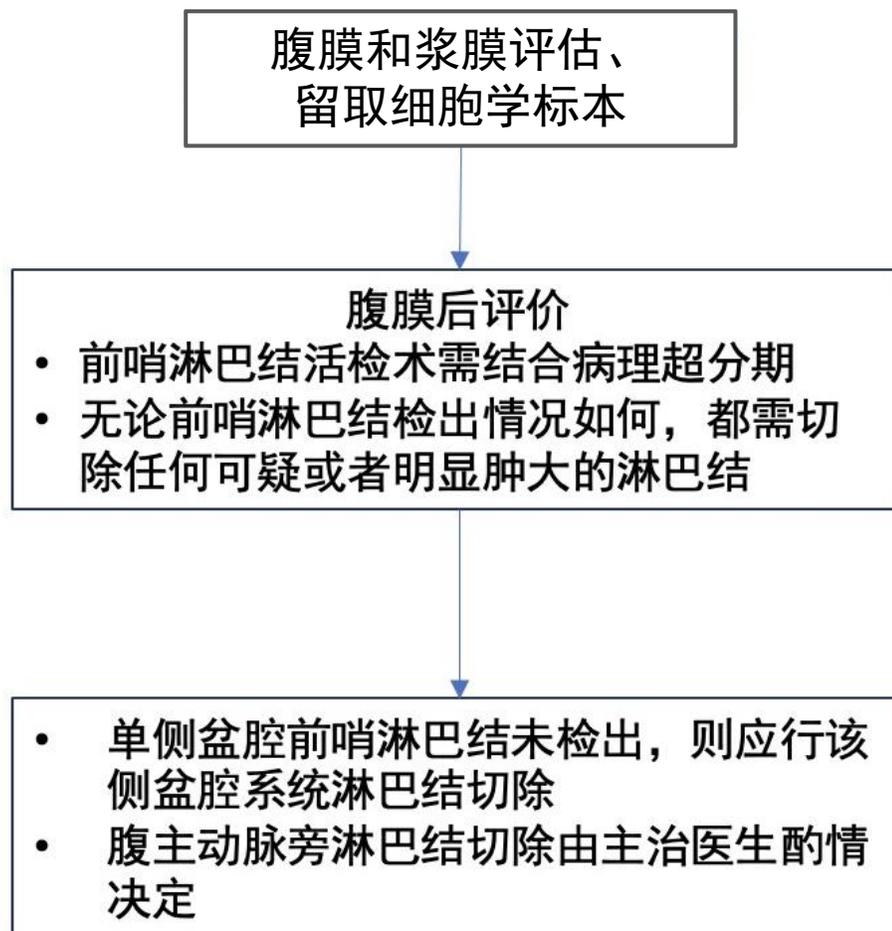


图2. 前哨淋巴结活检术流程图^[10]



一、子宫内膜癌全身治疗包括化学治疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗。

二、适应证

- （一）病灶无法切除的晚期转移患者；
- （二）无法耐受手术者；
- （三）早期高危及晚期转移子宫内膜癌患者术后可辅助全身治疗^[32-33]；
- （四）复发患者。

三、方案选择

- （一）化疗一般选择以铂类为基础的联合治疗，卡铂/紫杉醇为首选化疗方案^[34]，该方案疗效和耐受性较好，患者易于接受；对于晚期、复发性子宫内膜癌患者，化疗可联合帕博利珠单抗/多塔利单抗或贝伐珠单抗（优先用于TP53突变者）；
- （二）晚期转移/复发的HER2阳性的子宫浆液性癌/癌肉瘤者，应联合应用曲妥珠单抗^[35]；
- （三）对既往治疗失败的晚期转移/复发患者，MSI-H/dMMR者推荐使用免疫检查点抑制剂单药治疗；MSS/pMMR者应用免疫检查点抑制剂+小分子络氨酸激酶抑制剂^[36]；
- （四）病灶局限于子宫不适合手术的ER/PR阳性、低级别子宫内膜样腺癌患者可用高剂量孕激素治疗；
- （五）内分泌治疗可用于晚期转移/复发的ER/PR阳性、低级别子宫内膜样腺癌，且肿瘤病灶小、生长缓慢者。首选方案为：醋酸甲地孕酮/他莫昔芬交替服用。

四、鼓励晚期转移/复发患者参加临床试验。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

全身治疗原则

一线治疗方案

顺铂+同步放疗，序贯卡铂/紫杉醇化疗¹

紫杉醇+卡铂²

紫杉醇+卡铂+曲妥珠单抗³（晚期转移/复发的HER2阳性的子宫浆液性癌、癌肉瘤）

紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗^{4、5、6}

紫杉醇+卡铂+帕博利珠单抗^{5、7、9}

紫杉醇+卡铂+多塔利单抗^{5、8、9}

1.联合放疗期间：第1、4周顺铂50 mg/m²，然后卡铂 AUC5 +紫杉醇 175 mg/m²，每3周重复，4周期

2.卡铂 AUC5 +紫杉醇 175 mg/m²，若患者有紫杉醇禁忌证，可考虑应用多西他赛

3.卡铂 AUC5 +紫杉醇 175 mg/m² +曲妥珠单抗8mg/kg静脉注射，每21天，共 6个周期，随后曲妥珠单抗维持治疗6mg/kg静脉注射，每21天，直至进展或出现不可接受的毒性

4.优先推荐贝伐珠单抗用于对于TP53突变的晚期、复发性子宫内膜癌患者

5.应用于晚期转移/复发子宫内膜癌患者

6.中国国家药品监督管理局批准上市的生物类似物可作为替代

7.卡铂 AUC5 +紫杉醇 175 mg/m² +帕博利珠单抗200mg 静脉注射，每21天，共 6个周期（若无疾病进展或不良反应不可耐受，病情稳定或部分缓解者仍有可测量病灶经医生判断后可接受最多10周期化疗），随后帕博利珠单抗400mg静脉注射，每42天，直至进展或出现不可接受的毒性，最多14周期

8.卡铂 AUC5 +紫杉醇 175 mg/m² +多塔利单抗500mg 静脉注射，每21天，共 6个周期，随后多塔利单抗1000mg静脉注射，每42天，直至进展或出现不可接受的毒性，最多3年

9.可用于MSI-H/dMMR者和MSS/pMMR者



后线治疗方案

顺铂/阿霉素
顺铂/阿霉素/紫杉醇
顺铂
卡铂
阿霉素
脂质体阿霉素
紫杉醇
白蛋白紫杉醇²
多西他赛
贝伐珠单抗³
异环磷酰胺（用于癌肉瘤）
异环磷酰胺/紫杉醇（用于癌肉瘤）
异环磷酰胺/顺铂（用于癌肉瘤）

既往含铂化疗失败后：

MSI-H/dMMR者：帕博利珠单抗、多塔利单抗、纳武利尤单抗、度伐利尤单抗、恩沃利单抗、替雷利珠单抗、斯鲁利单抗、普特利单抗

TMB-H¹者：帕博利珠单抗

MSS/pMMR者：帕博利珠单抗+仑伐替尼、卡瑞利珠单抗+阿帕替尼、信迪利单抗+安罗替尼

NTRK基因融合者：拉罗替尼或恩曲替尼

HER2阳性者（免疫组化3+或2+）：德曲妥珠单抗

1. TMB-H为 ≥ 10 mut/mb

2. 白蛋白紫杉醇可考虑应用于紫杉醇过敏者，但不可应用于紫杉醇皮试过敏者

3. 中国国家药品监督管理局批准上市的生物类似物可作为替代



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

全身治疗原则

晚期转移/复发子宫内膜癌内分泌治疗常用方案

优先选择方案	
醋酸甲地孕酮/他莫昔芬 ¹ （交替服用） 依维莫司/来曲唑	
其他选择方案	
醋酸甲羟孕酮/他莫昔芬（交替服用） 孕激素单药 醋酸甲羟孕酮 醋酸甲地孕酮 芳香化酶抑制剂 他莫昔芬 氟维司群	ER阳性： 阿贝西利+来曲唑 瑞波西利+来曲唑

病灶局限于子宫不适合手术患者或保留生育功能的内分泌治疗

优先选择方案	其他选择方案
孕激素单药 醋酸甲羟孕酮 醋酸甲地孕酮	宫内避孕装置

1.醋酸甲地孕酮80mg bid, 3周, 随后他莫昔芬20mg bid, 3周, 每6周为1个周期, 至疾病进展或不良反应不可耐受



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

药物反应处理原则

- 一、化疗、靶向及免疫治疗应该在有相关药物配置设备和输注条件的专业医疗机构进行。
- 二、化疗、靶向及免疫治疗应由具有相关经验、能够监测和处理不良反应的专业医护人员施行。
- 三、几乎所有药物都有不良反应，使用前应详细了解所用药物成分、特性及可能发生的不良反应。
- 四、对紫杉醇类易发生输注反应的药物可采用口服激素、抗组胺药物等预处理减少输注反应的发生。
- 五、药物反应大部分是轻微的输液反应（如：皮肤反应、心血管反应、呼吸或喉咙紧绷感），但可能会发生更严重的过敏反应，甚至发生危及生命的过敏性休克。
- 六、输注有严重过敏反应的药物或对既往有过敏史的患者施行化疗应在有监护和急救条件的病房进行。
- 七、出现严重危及生命不良反应时需立即停止药物输注，救治康复后不应再次接受相关药物输注。
- 八、紫杉醇类输液反应常由药物辅剂引起，常见过敏反应通常发生在最初一两个周期；而卡铂的过敏反应更多见于多周期输注之后。
- 九、孕激素、芳香化酶抑制剂等内分泌治疗应关注高凝、血栓、肝功能异常等药物反应。
- 十、抗血管生成类靶向药物治疗应关注和监测血压、尿蛋白、肾功能，也应警惕出血、血栓、胃肠道穿孔。
- 十一、应了解和监测免疫检查点抑制剂相关药物不良反应（如：常见的甲状腺功能异常、皮疹、消化道症状等），更要警惕、早期识别和及时救治致死性免疫治疗相关肺炎和心肌炎。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

放射治疗原则

一、放疗一般原则

（一）子宫内膜癌放疗主要用于术后辅助治疗，以降低术后复发风险；也可用于有严重内科基础疾病、高龄或病态肥胖等不适合手术或无法手术切除的患者，推荐根治性放疗±全身治疗，放疗后适合手术者仍然建议手术。晚期或复发转移子宫内膜癌患者可行姑息放疗，以改善症状、提高生存质量。

（二）放疗方式包括外照射治疗（External Beam Radiotherapy, EBRT）和/或近距离放疗。放疗前需要影像学检查以评估肿瘤累及的局部区域范围（术后需注意有无残留病灶），并排除远处转移。一般来说，EBRT主要针对盆腔，伴或不伴主动脉旁区域。近距离放疗主要用于子宫切除术后阴道放疗，也用于完整子宫、宫颈的放疗，可以用于术前放疗，也可用于根治性放疗。

（三）放化疗可以序贯进行，也可以同步进行。

（四）术后放疗建议在阴道断端愈合后尽早开始，一般在术后6~8周内开始，最好不超过12周。

（五）建议调强放疗（Intensity-modulated Radiation Therapy, IMRT）以保护正常组织，并注意质量保证和组织分次间位移。

（六）立体定向放射外科（Stereotactic Radiosurgery, SRS）和立体定向体部放射治疗（Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT）可用于治疗转移性疾病，SRS针对颅内病灶，SBRT则用于颅外病灶，利用三维解剖学靶向性地给予肿瘤病灶以精确的、根治性、高剂量电离辐射的放射治疗，要求精确的靶区定位、摆位的可重复性和陡峭的放射剂量梯度，可以最大程度地提高肿瘤病灶的局部控制，尽可能降低相邻正常组织的放射性损伤。



一、外照射治疗

（一）外照射靶区

1. 盆腔放疗靶区应包括可见肿瘤区域（如：存在腹盆腔转移淋巴结或残留病灶）、子宫旁组织、阴道上段/阴道旁组织及髂总、髂外、髂内、闭孔淋巴引流区，宫颈受侵时要包括骶前淋巴引流区。
2. 延伸野放疗靶区应包括上述盆腔区域及腹主动脉旁淋巴引流区域。延伸野的上界取决于临床情况，但至少应在肾血管水平以上1-2 cm。
3. 有风险的盆腔组织，特别是在子宫切除术后，可能会因为肠道和膀胱充盈状态而变化很大。在这种情况下，包含器官运动及其形变范围的综合靶区（Integrated Target Volume, ITV），应被视为临床靶区（Clinical Target Volume, CTV），并被充分覆盖于治疗靶区内。

（二）处方剂量

1. 对术后无残留或仅有镜下残留的患者，CTV剂量建议45Gy-50Gy，1.8Gy-2Gy/f。如果有肉眼残留病灶，并且该区域可准确定位，在保证正常组织安全的前提下，该区域可考虑加量至60Gy-70Gy。
2. 对于可见的淋巴结病灶，考虑正常组织限量后，可考虑同时或序贯增量至60Gy-65Gy。
3. 对于术前放疗和根治性放疗建议CTV剂量均为45Gy-50Gy。术前放疗还可以考虑增加高剂量率放疗，使总剂量等效于75 Gy-80Gy低剂量率放疗，以最大限度地降低全子宫切除术切缘或近切缘阳性的风险。
4. 对于既往无放疗史的复发性子宫内膜癌，照射野包括参照辅助放疗范围。对于再次放疗者，应将照射野局限于可见病灶，靶区剂量设定也应兼顾对病灶的最大控制和正常组织最低风险。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

放射治疗原则

一、阴道近距离放射治疗

（一）对于VBT，处方剂量应定义在阴道表面或阴道黏膜下0.5 cm处；剂量取决于EBRT的使用。

（二）单纯术后VBT常用分割方案包括阴道黏膜表面6Gy×5次，或阴道黏膜下5mm处7Gy×3次或5.5Gy×4次照射。虽然处方剂量定义在离阴道黏膜下0.5 cm的7Gy×3次是许多人使用的方案，但在特定患者中使用较小的分割剂量可能被认为有可能进一步降低毒性。有关VBT的疗效和最佳剂量的PORTEC-4研究正在进行，结果尚未公布。

（三）联合EBRT的VBT补量方案一般为阴道黏膜剂量每次4Gy-6Gy，共进行2-3次。

（四）根治性放疗时的近距离放疗建议采用图像引导来显示子宫肌层的剂量及分布情况以及膀胱、直肠等主要危及器官等剂量分布情况，近距离放疗剂量是根据临床情况个体化制定的。子宫肌层剂量争取达到50Gy以上，同时适当补充宫颈和阴道剂量，如宫颈或阴道有可见肿物，局部剂量需参考宫颈癌和阴道癌。三维近距离放疗时，GTV包括MRI-T2 加权图像上可见的肿瘤区，主要指高信号区及灰区。CTV包括整个子宫、宫颈及阴道上段1cm-2cm。如果采用单纯后装腔内放疗时，建议CTV的D90至少达到48Gy。如果EBRT和近距离放疗联合使用时，根治性放疗患者的D90至少达到65Gy，如果使用MRI图像引导，GTV的D90至少达到80Gy。

二、组织间近距离放疗

组织间近距离放疗是一种先进的技术，将多根针/导管插入可见病灶/靶区内。对于腔内近距离放疗无法实施或者解剖位置更倾向于组织间近距离放疗的病例，组织间近距离放疗可以使靶区剂量最大化，危及器官的受量最低化。三维治疗计划在CT和/或MRI图像上勾画靶体积和危及器官，进行剂量体积直方图（Dose Volume Histogram, DVH）评估。剂量和分割模式取决于之前的放疗剂量、靶区体积和危及器官受量。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

生存管理原则

一、原则

肿瘤生存者是肿瘤治疗后的存活者。肿瘤生存者管理（Survivorship）贯穿从确诊到生命全过程；涉及肿瘤及其治疗对躯体、精神、情感、社会和经济的全周期影响。应在治疗的早期与患者沟通，随后定期交流。

生存者管理应重视肿瘤及相关治疗对肿瘤生存者的医学、功能及社会心理学影响及需求；建立肿瘤生存者的高质量健康管理标准，制定相应对策，进行相应的临床处理。

子宫内膜癌的治疗通常包括手术、化学治疗、放射治疗、内分泌治疗、免疫治疗和靶向治疗。这些治疗会造成急性、短期、长期和晚期不良反应及涉及躯体、精神、心理、社会的相关影响，需长期系统管理。

二、躯体影响

手术可能导致疼痛、泌尿道或胃肠道并发症（如：失禁、腹泻），盆底功能障碍（如：泌尿、肠道和/或性功能影响）和淋巴水肿。

子宫内膜癌化疗药物主要包括卡铂、紫杉醇和多柔比星，可能引起长期不良反应，甚至可能在治疗结束后持续存在。这些反应主要包括神经毒性、心脏毒性、乏力、认知功能障碍和继发血液系统肿瘤等。

放射治疗可能会导致长期并发症（如：纤维化、外阴阴道萎缩），并可能诱发皮下组织和/或靠近放射野的器官的继发性肿瘤。

免疫治疗和靶向药物的应用增多，长期影响尚不清楚。

长期雌激素缺乏可能会导致潮热、阴道干燥和骨质丢失等症状，症状严重者，应考虑性激素替代治疗。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

生存管理原则

三、社会心理影响

患癌后的社会心理影响可能为心理影响（如：抑郁、焦虑、害怕复发和身体形象改变带来的心理障碍），经济影响（如：失业、难以回归正常工作和保险问题）及人际间影响（夫妻关系、朋友关系等）。

四、临床处理

子宫内膜癌生存者应接受长期管理，专注于慢性病管理、监测心血管危险因素、提供推荐的疫苗接种，并鼓励采用健康的生活方式。

为了评估妇科癌症的晚期和长期影响，临床医生应详尽记录患者的病史，进行全面的体格检查，并提供任何必要的影像学和/或实验室检查。推荐转诊给恰当的专科医师（如：物理治疗、盆底治疗、性治疗、心理治疗）。

建议在放疗后使用阴道扩张器和润滑剂。

绝经前患者，可考虑激素替代治疗，应根据病理类型和复发风险个体化评估。

所有参与生存者照护的临床医生，包括社区医生，应互相沟通和协调，向生存者提供合理的治疗方案和随访建议。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

推荐等级

中华医学会妇科肿瘤学分会推荐等级及其意义

推荐级别	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致；或基于高级别证据，专家意见存在争议
3类	不论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

1. Peungjesada, S., et al., Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*, 2009. 33(4): p. 601-8.
2. Oaknin, A., et al., Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022. 33(9): p. 860-877.
3. Rauh-Hain, J.A., et al., Trends in Treatment of Uterine Serous Cancer in the Medicare Population. *Int J Gynecol Cancer*, 2015. 25(6): p. 1023-30.
4. Gee, M.S., et al., Identification of Distant Metastatic Disease in Uterine Cervical and Endometrial Cancers with FDG PET/CT: Analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 Multicenter Trial. *Radiology*, 2018. 287(1): p. 176-184.
5. Bollineni, V.R., et al., High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Nucl Med*, 2016. 57(6): p. 879-85.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413-425.
7. Bakkum-Gamez JN, Gonzalez-Bosquet J, Laack NN, et al. Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc* 2008;83:97-112.
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York: Springer; 2010.
9. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860-877.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Uterine Neoplasms.v.2.2023 [EB/OL] . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
11. 子宫内膜癌前哨淋巴结切除临床应用专家共识[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(04): 438-440.
12. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331-5336.
13. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:5337-5342.
14. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006655.
15. Scalici J, Laughlin BB, Finan MA, et al. The trend towards minimally invasive surgery (MIS) for endometrial cancer: an ACS NSQIP evaluation of surgical outcomes. *Gynecol Oncol* 2015;136:512-515.
16. Fader AN, Weise RM, Sinno AK, et al. Utilization of minimally invasive surgery in endometrial cancer care: a quality and cost disparity. *Obstet Gynecol* 2016;127:91-100.
17. 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(1):12-39.
18. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009;113:163-169.
19. Leitao MM Jr, Khoury-Collado F, Gardner G, et al. Impact of incorporating an algorithm that utilizes sentinel lymph node mapping during minimally invasive procedures on the detection of stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:38-41.
20. 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;146:405-415



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

21. 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;23:964-970.
22. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-392.
23. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2016;23:196-202.
24. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234-239.
25. 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, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1394-403.
26. Liang S, Wang Z, Chen J, et al. Carbon nanoparticles combined with indocyanine green for sentinel lymph node detection in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol.* 2021;1-9.
27. Persson J, Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Måsbäck A. Description of a reproducible anatomically based surgical algorithm for detection of pelvic sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):120-125.
28. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(1): 38-43.
29. 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(2):405-415.
30. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(5): 964-970.
31. Olawaiye AB, Mutch DG. Lymphnode staging update in the American Joint Committee on Cancer 8th Edition cancer staging manual. *Gynecol Oncol* 2018;150:7-8.
32. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie Meder C, Ottevanger PB. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Sep;20(9).
33. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2317-2326.
34. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3841-3850.
35. Fader AN, Roque DM, Siegel 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 Aug 01;26(15).
36. 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南（2023版）[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2023, 9(2): 67-98.



一、概述

子宫内膜癌（又称子宫体癌）是发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤，为女性生殖道常见恶性肿瘤，其发病率在欧美国家位居女性生殖道恶性肿瘤之首，在我国仅次于宫颈癌位居第二。子宫内膜癌多见于老年女性，高发年龄50~60岁，近年来有年轻化趋势。子宫内膜癌发病高危因素包括肥胖和糖尿病等代谢异常、高雌激素水平（内源性或外源性）、不孕不育、绝经年龄晚、林奇综合征等遗传易感性增加。由于人类寿命延长和发病高危因素增加，近年来子宫内膜癌发病率总体呈上升趋势。子宫内膜癌主要临床表现为不规则阴道流血和积液，确诊时多为早期患者，经以手术为主的综合治疗后大多数患者预后较好，晚期及侵袭性类型患者预后不良。子宫内膜癌总体治愈率较高，5年生存率已达80%以上。近年来，在传统病理分类基础上，分子检测的临床应用提升了子宫内膜癌个体化精准治疗水平。子宫内膜癌FIGO2023新分期在解剖学分期基础上，融入了病理和分子特征，有助于精准判断预后和指导治疗。微创手术和前哨淋巴结示踪活检技术的临床应用显著减少了手术并发症，提高了患者生活质量。在晚期、复发子宫内膜癌患者中，免疫检查点抑制剂的临床应用从后线治疗到一线治疗，显著改善患者生存。但是，应该看到子宫内膜癌总体死亡率并未降低，依据高级别循证医学证据，凝聚专家共识，形成适合我国患者的子宫内膜癌临床实践指南，实施规范化、精准化、个体化、人性化和多学科诊疗势在必行。



二、流行病学、危险因素、筛查

（一）流行病学

子宫内膜癌是三大妇科恶性肿瘤之一，发病率在发达国家位居妇科肿瘤首位，在中国位居第二位。过去30年内，子宫内膜癌的发病率增加了132%^[1]。2020年全球新发病例41.7万^[2]，以北非和西欧发病人数最多。目前发病率最高的为北美（86.6/10万），其次为西欧（52.5/10万）和中欧（21.9/10万）；根据中国国家癌症中心统计，2019年我国子宫内膜癌发病率为10.28/10万。近年，我国发达城市发病率上升显著，如上海、广州等地，子宫内膜癌已居女性恶性肿瘤首位。子宫内膜癌中位诊断年龄为61岁，虽然各个年龄阶段发病率都有所增长，但40岁以下患者增长更快^[3]。我国26家医院数据显示子宫内膜癌平均发病年龄为54.32岁，年龄<45岁者高达13.1%。

发展中国家子宫内膜癌的发病率低于发达国家，但其死亡率显著高于发达国家；发展中国家子宫内膜癌患者病死率为34%（21000/62000），而发达国家病死率为21%（29000/136000）^[4]。2020年，欧洲每十万人有2.0~3.7人死于子宫内膜癌。

近30年子宫内膜癌5年生存率并无明显改善。发展中国家和发达国家的5年生存率分别为67%和82%^[4]。中国癌症中心统计结果显示，我国子宫内膜癌5年生存率日益改善，2003-2005年、2006-2008年、2009-2011年、2012-2015年分别为55.1%、64.0%、67.0%、72.8%^[5]。我国26家医院数据显示子宫内膜癌5年生存率达96.9%。



（二）发病危险因素

肥胖、高血压和糖尿病被认为是子宫内膜癌发病的三联征。遗传因素与子宫内膜癌发生发展的关系在近年研究中被证实。内源性和外源性雌激素相关因素如功能性卵巢肿瘤和无孕激素拮抗的雌激素暴露以及他莫昔芬的使用与子宫内膜癌发病关系越来越明确。此外，孕产史、月经因素（初潮早、绝经晚）、饮食结构都被认为是子宫内膜癌的相关危险因素。



1. 肥胖

肥胖是子宫内膜癌最重要的发病危险因素。在最常见的20种恶性肿瘤中，子宫内膜癌与肥胖的相关性最强。研究表明，每平方米体表面积体重增加5kg，罹患子宫内膜癌的风险将提高54%^[6]。据统计，体重指数（Body Mass Index, BMI）为24.0~30.9kg/m²，子宫内膜癌风险增加1.5倍；BMI在30.0~34.9kg/m²时风险增加2.5倍；BMI 35.0~39.9kg/m²时风险增加4.5倍；BMI ≥40.0kg/m²时风险增加7.1倍以上。

在发展中国家，肥胖发生率不断增高伴随着子宫内膜癌发病率的不断上升。肥胖人群体液循环中的高促炎因子如白细胞介素-6，C-反应蛋白和肿瘤坏死因子等增加子宫内膜癌发病风险。过度肥胖可激活mTOR通路，引起子宫内膜细胞过度增生。肥胖患者脂肪组织循环中的芳香化酶浓度较高，可通过卵巢之外的其它途径合成雌激素，造成相对高雌激素状态^[7]。高雌激素可促进子宫内膜增生，绝经后由于缺乏孕激素拮抗，子宫内膜癌发生风险将大大增加。研究证实，控制体重可降低子宫内膜癌发生。对于绝经后女性，减重超过5%，子宫内膜癌的发生风险将降低30%^[8]。

研究显示人体脂肪分布可能是肥胖与子宫内膜癌关系的一个独立因素，向心性肥胖发生子宫内膜癌的风险高于外周性肥胖。

此外，BMI值高还与子宫内膜癌患者的死亡风险有关。一项纳入495477例患者随访16年的研究表明，高BMI值（≥40）子宫内膜癌患者死亡相对危险为正常体重患者的6.25倍^[9]。



2. 糖尿病

近年来研究表明，糖尿病特别是非胰岛素依赖型糖尿病是子宫内膜癌的独立危险因素。非胰岛素依赖型糖尿病与高胰岛素血症有关，而高胰岛素血症在多个方面使雌激素处于一个高水平状态，包括卵泡激素产生增多、促进雄烯二酮转化为雌酮以及抑制性激素结合球蛋白的循环血浓度等。高胰岛素血症，还可升高胰岛素样生长因子-1的表达水平，从而激活子宫内膜PI3K-AKT-mTOR通路，这将大幅提高子宫内膜癌发病风险。一项研究回顾分析了752例子宫内膜癌患者与2606例非子宫内膜癌者其糖尿病的病史，结果显示，子宫内膜癌患者中有132例（17.6%）有糖尿病病史，而对照组中仅116例（4.5%）。该研究指出，不考虑其它诸如肥胖等因素，糖尿病者罹患子宫内膜癌的风险明显增高^[10]。

3. 高血压

高血压与糖尿病和肥胖曾共同作为子宫内膜癌的高危因素。但近期研究表明，高血压是否为独立高危因素尚存争议。有研究认为，单一高血压并不增加子宫内膜癌的发生^[11]；也有研究认为，高血压患者患子宫内膜癌的危险性是血压正常者的1.60~1.47倍^[12]。瑞士一项超过4000例患者的研究发现在调整BMI差异后，高血压病史与子宫内膜癌并无显著关系。意大利超过3700例队列研究得出了不同结论，在调整BMI后，高血压与子宫内膜癌的发病有显著相关性^[13]。



4. 遗传因素

众多研究证明子宫内膜癌患者有家族聚集倾向，尤其当家族成员发病年龄较早时。约3%子宫内膜癌发生与林奇（Lynch）综合征相关，林奇综合征常为错配修复基因MLH1、MSH2、MSH6和PMS2的突变。小于70岁女性中携带MLH1突变占46%~54%，携带MSH2突变占21%~51%^[14]，携带MSH6突变占16%~49%，携带PMS2突变占13%~24%。Cowden综合征是一种常染色体显性遗传病，由位于10q2的PTEN基因突变引起。子宫内膜癌在Cowden综合征妇女中的发生风险在5%~10%，累积发生风险为28%^[15]。此外BRCA基因与子宫内膜癌患病风险的关系仍存在争论。一项大型队列研究的证据支持BRCA1胚系突变女性的子宫内膜癌患病风险高于平均水平。而这一研究仍然需要更多的其他独立研究证据支持^[16]。



5. 无孕激素拮抗的雌激素暴露

雌激素重要作用之一为刺激子宫内膜增殖。生育期女性，周期性孕激素拮抗和有规律月经脱落，可对抗雌激素的单一刺激，从而维持子宫内膜健康。在控制了其他子宫内膜癌的已知危险因素后，外源性雌激素的使用成为非肥胖及高血压的人群中最显著的危险因素。而流行病学研究同样显示，孕激素暴露后可以一定程度上减少单独使用雌激素患者子宫内膜癌的风险，但前提是在每个月中孕激素的使用时间至少为10天。

这里需要指出，雌孕激素联合补充治疗并不会增加子宫内膜癌的发病风险。妇女健康启动研究（Women's Health Initiative, WHI）纳入的一项试验再次评估了联合雌孕激素对于子宫内膜癌发生风险的影响^[17]，共有超过16000例女性入组，平均随访5.6年。与安慰剂组相比，被随机纳入雌孕激素联合补充治疗组的女性患子宫内膜癌的危险比率为0.81（95%CI 0.48~1.36）。结果表明，雌孕激素联合补充治疗并不增加子宫内膜癌的发病风险。



6. 他莫昔芬

他莫昔芬在乳腺组织中表现出雌激素拮抗作用，在子宫内膜组织中却表现出微弱的雌激素作用，而非抗雌激素作用。标准剂量的他莫昔芬可能和子宫内膜增生、子宫内膜息肉、子宫内膜癌及子宫肉瘤相关。他莫昔芬使用者的子宫内膜癌风险增加1.5~6.9倍，且呈现时间和剂量依赖性。除此之外，他莫昔芬相关子宫内膜癌中不良组织学亚型比例显著升高，预后相对较差。荷兰的他莫昔芬相关恶性肿瘤研究组（TAMARISK）进行了一项回顾性研究，分析了332例乳腺癌术后发生的子宫内膜癌数据。在长期使用他莫昔芬的患者中，非子宫内膜样癌（浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤）的比例高于未使用者（32.7% vs. 14.4%）；此外，FIGO III期和IV期的比例也高于未使用者（20% vs. 11.3%）；使用他莫昔芬超过2年的子宫内膜癌患者生存率差于未使用者（82% vs. 93%， $P=0.0001$ ）。他莫昔芬相关子宫内膜癌的风险与药物使用的持续时间和累积剂量相关^[18]。

7. 分泌雌激素的卵巢肿瘤

部分卵巢性索间质肿瘤细胞分泌内源性雌激素，患者常伴发子宫内膜癌。研究提示，26%~65%的卵巢颗粒细胞瘤患者并发或随访过程中诊断出子宫内膜增生或子宫内膜癌^[19]。但中国人群是否也存在同样的相关性，尚缺乏大规模的人群调查研究。



8. 孕产史

妊娠通过阻断雌激素的分泌周期对子宫内膜提供保护。从未生育过的女性发生子宫内膜癌的风险是生育过一个孩子的2倍，妊娠期间高水平的孕激素可能起到保护作用。美国爱荷华州女性健康研究（Iowa Women's Health Study, IWHS）的数据表明，子宫内膜癌患者的平均妊娠次数要显著少于对照组^[20]。另外一项意大利的研究表明，子宫内膜癌发病风险随着妊娠次数（包括生产与流产）的增多而降低，而最后一次生育时间也影响子宫内膜癌的发病风险，与20年前生产的女性相比，10~19年前生产和<10年内生产的女性发生子宫内膜癌的OR值分别为0.6（95%CI 0.4~0.9）和0.3（95%CI 0.1~0.9）^[21]。

9. 初潮早和绝经晚

中国上海市的一项病例对照研究结果显示，在调整了孕产次后，初潮早以及绝经晚都可能增加子宫内膜癌的发病风险，并与月经持续的时间长短显著相关^[22]。IWHS的研究显示，初潮 ≥ 15 岁者子宫内膜癌发病风险为初潮 ≤ 10 岁者的1/3，绝经年龄 ≥ 55 岁者风险为 ≤ 45 岁者的1.87倍（95%CI 1.12~3.09），行经时间最长者发病风险为最短者的3倍以上^[20]。除了月经因素导致排卵时间延长以外，长期无排卵（多囊卵巢综合征）者其子宫内膜癌发病风险显著增高；这类患者呈现高雄激素状态，子宫内膜受到雌激素长期刺激，同时由于无排卵而缺乏孕激素保护，导致子宫内膜癌发病风险升高。



10. 饮食结构

研究表明，饮食中的脂肪与子宫内膜癌的发病相关。Littman等^[23]研究发现，在调整了年龄、国家、能量摄入、激素应用、吸烟及BMI后，在发展中国家，从脂肪中摄入能量最多者发生子宫内膜癌的风险增高（OR 1.8，95%CI 1.3~2.6）；其中，饱和脂肪酸及单饱和脂肪酸是主要因素。相反，水果与蔬菜的摄入可能降低子宫内膜癌发病风险。另一项病例对照研究，Potischman等分析了399例子宫内膜癌患者及296例对照人群的饮食情况，能量摄入最多者较摄入最少者患子宫内膜癌风险轻度升高（OR 1.5，95%CI 0.9~2.5）；调整其他因素后发现，脂肪的大量摄入与子宫内膜癌发病风险升高相关，其中饱和脂肪酸和油酸是主要因素^[24]。



（三）筛查

随着子宫内膜癌发病呈现上升及年轻化趋势，如何在人群中早期筛查出子宫内膜癌及癌前病变，实现子宫内膜癌的早诊早治，从而降低发病率以及改善预后具有重要意义。

1. 风险人群的界定

目前国内外尚无公认和统一的子宫内膜癌筛查方案。但专家倾向于对风险增加人群及高危人群进行筛查，而对普通人群是否进行普筛存在争议。

1.1 普通人群

是指无子宫内膜癌发病危险因素的人群。该类人群未出现阴道不规则流血、经期延长等症状，可不考虑进行子宫内膜癌常规筛查。同时，没有证据表明经阴道超声或肿瘤标志物检测可降低该类人群的子宫内膜癌发病率或死亡率。

1.2 风险增加人群

根据患者病史和合并症确定风险增加人群，包括：肥胖、 $BMI \geq 28 \text{kg/m}^2$ 、无孕激素拮抗的雌激素使用史、多囊卵巢综合征、未育或不孕、他莫昔芬治疗、分泌雌激素的卵巢肿瘤、绝经延迟（ >55 岁）、糖尿病。

1.3 高风险人群

林奇综合征患者、林奇综合征患者的1~3级亲属和有子宫内膜癌或结肠癌家族史者。林奇综合征患者子宫内膜癌风险显著增高，终身累积风险可达15%~60%。



2. 筛查方法

2.1 超声检查

超声是子宫内膜癌筛查的首选方法，是一种无创、快捷、经济和可重复的筛查手段，根据声像图和血流动力学的表现提示子宫内膜病变。尤其是经阴道彩色多普勒超声（TVCDs）可检测子宫内膜厚度、子宫内膜病变在宫腔内大小、位置、肌层浸润程度、肿瘤是否穿破子宫浆膜层或是否累及宫颈管等，诊断符合率达79.3%~81.8%。目前国内尚无大型随机对照研究来进一步证明经阴道超声检查对子宫内膜癌筛查的应用价值。国外2011年的一项大型队列研究表明，经阴道超声检查可以用于子宫内膜癌筛查，特别是在绝经后妇女中具有良好的敏感性^[25]。当子宫内膜不均质、宫腔积液、内膜形态欠规则或存在局限的占位性病变时，很难准确测量子宫内膜的厚度；在生育年龄阶段，由于子宫内膜厚度随月经周期性变化，难以确定诊断子宫内膜病变的内膜厚度界值；故TVCDs目前尚不能作为子宫内膜癌的单独筛查方法，仅作为风险增加人群及高危人群的初步评估。



2.2 子宫内膜细胞学检查（Endometrial Cytologic Test, ECT）

利用子宫内膜采样刷采集宫腔细胞，具有不扩张宫颈、出血少、痛感小、无需麻醉、操作方便和患者耐受性好等优点。近20余年来，国内外研究发现，子宫内膜细胞学检查用于筛查子宫内膜癌敏感度75%~96%，特异度为83%~100%。国内文献报道，子宫内膜细胞学筛查子宫内膜癌的符合度为88.2%，敏感度为87.3%，特异度为88.3%，阳性预测值为41.9%，阴性预测值为98.6%^[26]，认为使用子宫内膜细胞采集器结合液基薄层细胞学制片技术进行ECT，以筛查子宫内膜癌及其癌前病变，准确性较高。但该检查有其局限性：（1）因检查的细胞为宫腔脱落细胞，对于宫腔大、病变局限的患者可能造成漏诊；（2）子宫内膜的变化与激素相关，细胞学检查的取材时间也会影响细胞学的结果判别；（3）需要经验丰富的高年资病理医生进行病理诊断。因此该方法仅能起到筛查和辅助诊断的作用，不能代替组织病理学检查。

取样方法多数指南推荐创伤较小的一次性子宫内膜取样器，包括以pipelle为代表的子宫内膜抽吸管和子宫内膜刷。我国自主研发的子宫内膜环状活检器，可以取到内膜腺体进行子宫内膜微量组织学检查，以提高其诊断准确性，详见讨论-临床特征及诊断。



2.3 肿瘤分子检测

目前发达国家已逐渐推广泛癌种或系统肿瘤筛查，其方法如致癌基因突变检测、循环肿瘤细胞检测、循环游离DNA检测等。对于子宫内膜癌，已出现采集子宫内膜脱落细胞进行甲基化检测用于筛查甚至早期诊断的方法。中国人群报道TVCDs联合DNA甲基化检测可进一步提高灵敏度，为100.0%（95%CI 93.6%~100.0%），但不能改善特异度，为59.8%^[27]。目前分子检测用于早期筛查仍然建议在高危人群中开展，且需积累高级别临床研究证据。

2.4 林奇综合征患者的子宫内膜癌筛查

对于林奇综合征患者，应加强子宫内膜癌筛查。从30~35岁开始，每年进行阴道超声检查联合子宫内膜取样检查。



三、遗传性子宫内膜癌

子宫内膜癌分为散发性和遗传性子宫内膜癌，后者约占5%。遗传性子宫内膜癌半数左右具有家族史，主要为林奇综合征，约占子宫内膜癌的3%。其次，Cowden综合征、黑斑息肉综合征也可引起遗传性子宫内膜癌。除此之外，BRCA和POLE胚系突变亦可能与遗传性子宫内膜癌相关。

（一）林奇综合征

林奇综合征主要是由MMR基因（MLH1、MSH2、MSH6和PMS2）突变引起的常染色体显性遗传疾病，又称为遗传性非息肉病性结直肠癌（Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC），EPCAM突变也可引起林奇综合征。子宫内膜癌是林奇综合征患者最常见的肠道外肿瘤。林奇综合征患者诊断出子宫内膜癌的中位年龄一般低于散发病例。在对6350例林奇综合征易感基因突变携带者的流行病学研究后发现，该人群70岁时子宫内膜癌累积发病风险在12%~47%，平均发病年龄在50岁^[28]。近期研究发现，林奇综合征相关子宫内膜癌大多表现为分化良好的子宫内膜样腺癌，对免疫治疗比较敏感。



1. 林奇综合征筛查临床标准

林奇综合征的最早发现者是美国密歇根大学病理学家 Warthin，随后Henry Lynch也发现林奇综合征家系的存在，到1993年Bert Vogelstein通过连锁分析首次发现林奇综合征相关遗传位点。林奇综合征最初的诊断标准是1990年提出的Amsterdam I标准，其后对其修正形成Amsterdam II标准。符合以下标准考虑林奇综合征：（1）家系中有 ≥ 3 例确诊的林奇综合征相关肿瘤，其中1例是另外2例的直系亲属；（2）累及连续两代人；（3） ≥ 1 例发病早于50岁；（4）排除家族性腺瘤病。Amsterdam II标准的特异度（98%）虽高，但主要的局限性在于其是基于临床家系表型的，对家族史要求较高，诊断敏感度较低（22%）。后又有修订的Bethesda标准，其敏感度提高（82%），但特异度却较低（77%），主要内容为至少符合以下1条标准才能诊断林奇综合征：（1）50岁前确诊的结直肠癌；（2）结直肠癌及HNPCC相关肿瘤（无论发病年龄大小）；（3） < 60 岁结直肠癌中提示高度微卫星不稳定相关的病理学特点，包括肿瘤淋巴细胞浸润、Crohn样淋巴细胞增生、黏液性癌或印戒细胞癌或髓样癌；（4） ≥ 1 例一级亲属确诊结直肠癌；（5）确诊HNPCC相关肿瘤时 < 50 岁；（6） ≥ 2 例确诊HNPCC相关肿瘤的一级和二级亲属中发现结直肠癌。Bethesda标准临床筛查方便、廉价，但对家族史信息要求较高，很大程度上依赖于患者提供的信息准确性，目前在国内广泛应用存在困难。这2种临床诊断标准仍可能会导致近1/3的林奇综合征患者漏诊。



美国NCCN（2022）指南中，基于肿瘤个人史或家族史的Lynch综合征评估标准为：

（1）已知家族性LS致病突变

（2）结直肠或子宫内膜癌患者若伴

①诊断年龄 <50 岁

②同时性或异时性LS相关肿瘤（任何年龄）

③1例一级或二级亲属LS相关肿瘤年龄 <50 岁

④ ≥ 2 例一级或二级亲属任意年龄诊断LS相关肿瘤

（3）符合以下家族史

① ≥ 1 例一级亲属诊断结直肠癌或子宫内膜癌年龄 <50 岁

② ≥ 1 例一级亲属诊断结直肠癌或子宫内膜癌伴有同时性或异时性Lynch相关肿瘤

③ ≥ 2 例一级或二级亲属诊断LS相关肿瘤，其中 ≥ 1 例诊断年龄 <50 岁

④ ≥ 3 例一级或二级亲属任意年龄诊断LS相关肿瘤



(4) Lynch综合征风险预测模型风险升高

①基于模型评估患者MMR基因致病突变的风险 $\geq 5\%$ (PREMM5, MMRpro, MMRpredict)

②结直肠癌和/或内膜癌患者, PREMM5 $\geq 2.5\%$ 应考虑MGPT

③未患结直肠癌和/或内膜癌患者, 一些研究提示PREMM5 $\geq 2.5\%$ 而非 $\geq 5\%$ 应行MMR基因检测

(5) 任意年龄诊断的肿瘤若伴PCR、NGS或IHC确定的dMMR。

2019曼彻斯特国际共识组发布的林奇综合征妇科肿瘤筛查建议推荐：条件允许的情况下，强烈建议对子宫内膜癌患者进行林奇综合征常规筛查。



2. 筛查与基因检测方法

2.1 检测方法

2.1.1 dMMR检测原则

MMR蛋白MLH1、MLH2、MSH6和PSM2免疫组织化学（IHC）具有经济和便捷的特点，敏感度为73%~100%，特异度为78%~98%；已成为检测林奇综合征相关子宫内膜癌的首选方法。超过90%的LS肿瘤呈现MSI-H和/或IHC至少1个MMR蛋白表达缺失，部分散发内膜癌由于MLH1启动子异常甲基化呈现异常MSI/IHC；确诊依赖于胚系检测，肿瘤组织行体系MMR基因致病突变的检测可能解释异常IHC和/或MSI-H。IHC检测LS已知的4个MMR突变基因的蛋白表达，4个蛋白均正常表达为正常IHC结果，无MMR基因胚系突变；任一蛋白（或相关蛋白二聚体）表达缺失需进一步行基因检测；异常MLH1IHC需要行胚系基因检测或肿瘤组织检测MLH1甲基化；胚系检测提示正常，MLH1高甲基化提示散发性肿瘤可能性大，需结合家族史进行处理；若临床高度怀疑LS但IHC筛查正常，考虑遗传咨询和检测。



2.1.2 MSI检测原则

MSI-H检测的意义和指征与IHC相似，稍有互补；MSI检测的敏感度为88%~100%，特异度为68%~84%。常用方法为通过PCR方法进行MSI分析肿瘤组织和正常组织中微卫星，各实验室间检测MSI的方法存在差异（5个（Bethesda/NCI）~7个（Promega）微卫星位点检测），双核苷酸微卫星位点特异性可能低于单核苷酸位点。PCR检测方法检测MSI的特异性为90.2%，敏感性为85%；较PCR方法（5~8个微卫星位点），二代测序（NGS）可检测微卫星位点数显著增多，若患者通过NGS证实MSI-H应转诊至肿瘤遗传学家行胚系MMR检测，经NGS确认的MSI不再需IHC或MSI-PCR核实。

2.1.3 基因突变检测原则

近年来，新一代测序方法（Next-generation Sequencing, NGS）因其快速、经济和高通量等特点在检测基因突变方面得到广泛应用。相比传统基因检测只能针对靶基因，NGS可以同时检测多种基因，甚至可以发现潜在的致病突变基因。这些在NGS中偶然发现的突变可能是良性的也可能具有临床意义，对这些突变的错误解读可能会导致过度的检测或不必要的手术。对高风险人群检测MMR基因突变是非常必要的，但需重视对检测结果的分析。



2.2检测标本

子宫内膜活检标本检测可指导是否保留生育功能的治疗以及切除子宫保留卵巢内分泌功能的决策。子宫切除术后标本组织较大，更有可能行dMMR检测，有时因孕激素治疗或内膜组织活检完整去除病灶而无法获取足够组织诊断，可根据术前活检标本行dMMR检测。

3. 林奇综合征管理策略

对已确诊林奇综合征的患者，应进行长期监测和健康管理，并采取预防措施，及早发现癌前病变，降低林奇综合征相关恶性肿瘤的发病风险和死亡率。对子宫内膜癌的筛查，一般可以从30~35岁开始监测，亦可根据患者特定基因突变类型和家族史，来确定开始监测子宫内膜的年龄。建议每年进行子宫内膜取样或经阴道超声检查监测子宫内膜情况，并建议使用口服避孕药降低内膜癌发病风险。并建议定期进行肠镜检查，以降低患结直肠癌的风险。对于携带胚系MLH1、MSH2、MSH6、PMS2基因突变的女性，可考虑接受预防性子宫和双附件切除，但不同的致病突变发病风险不同，应基于是否完成生育、并发症、家族史及LS基因个体化评估全子宫切除的时间以及是否行预防性双侧附件切除，以降低子宫内膜癌和卵巢癌的发病风险。这类患者术后可采用激素补充治疗，直至自然绝经年龄。口服阿司匹林有助于预防林奇综合征相关肿瘤，尤其是结直肠癌的发生。



（二）Cowden综合征

Cowden综合征是一种常染色体显性遗传病，位于10q23的PTEN基因突变引起，在90%满足诊断标准的患者中均发现该基因突变。

Cowden综合征发病率1/200000~1/250000。涉及多种器官和组织损伤，包括皮肤、黏膜、乳腺、甲状腺、子宫内膜和大脑，该综合征的临床特征包括大头畸形、毛囊畸形、急性角化病、面部丘疹和口腔乳头瘤，最常见的是甲状腺疾病，包括多结节性甲状腺肿、桥本甲状腺炎和甲状腺腺瘤。子宫内膜癌在Cowden综合征妇女中的发生风险在5%~10%，累积发生风险为28%^[15]。

对Cowden综合征患者的监测，美国NCCN推荐包括：从25岁开始每月1次的乳房自我检查和半年1次的临床乳房检查；35岁开始，加做：每年乳腺X线检查或乳腺MRI检查，每年结肠镜检查，每年甲状腺超声检查；40岁开始增加：每年肾脏超声检查，每隔1~2年子宫内膜活检；以及对绝经前妇女每年1次的经阴道B超筛查。



四、病理学和分子分型

（一）组织学分类

1983年Bokhman提出子宫内膜癌二元理论，将其分为两种类型：I型（雌激素依赖型）与II型（非雌激素依赖型）。两型子宫内膜癌在流行病学、病理学、分子生物学、临床特征、治疗和预后等方面有所不同。

I型子宫内膜癌：主要是子宫内膜样癌和少量黏液腺癌。子宫内膜样癌是子宫内膜癌的最常见组织学类型，占80%左右，可能与无孕激素拮抗的雌激素刺激有关，多见于绝经前女性，常合并代谢性疾病，有明确的癌前病变即子宫内膜不典型增生（AH）或子宫内膜上皮内瘤变（EIN），病变发展相对缓慢，分期较早，分化较好，对孕激素治疗有较好反应性，预后较好。

II型子宫内膜癌：包括子宫浆液性癌、透明细胞癌、神经内分泌癌、未分化癌和去分化癌等少见特殊组织学类型，与雌激素刺激无关，多见于绝经后女性，癌前病变不明，近年来发现在P53基因突变基础上由萎缩的或静止期子宫内膜发生的子宫内膜腺体异型增生（EmGD）可能是浆液性癌的癌前病变^[29]。II型子宫内膜癌分化较差，侵袭性较强，对孕激素反应性差，预后不良。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

组织学分类

2014年，世界卫生组织（WHO）将子宫内膜癌的病理分类在2003年分类基础上进行了修改。按照2003年和2014年WHO的病理分类标准，子宫癌肉瘤未归入子宫内膜癌，属于子宫的上皮-间叶混合性肿瘤。但一些病理学家认为癌肉瘤属化生癌（Metaplastic Carcinoma），其恶性程度高，早期易发生淋巴、血行转移及盆腹腔播散，应按照高级别子宫内膜癌对待。

2020年WHO发布了第5版女性生殖肿瘤分类，子宫内膜癌分类保留了子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、未分化/去分化癌和混合性癌，删除了2014年第4版中黏液性癌的独立分类，将其列为内膜样癌的亚型。新增加了4种类型：中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌。另外，子宫癌肉瘤被归入到子宫内膜上皮性肿瘤中，而不是混合性上皮-间质肿瘤；神经内分泌肿瘤不再列为子宫内膜癌的组织学类型，而是作为独立的疾病类型列出。



（1）子宫内膜样癌

子宫内膜样癌完全由腺体细胞组成，通常表现为腺样或绒毛腺管状结构，伴有拥挤复杂的分支结构。子宫内膜样癌组织学分级沿用FIGO组织学分级，长期以来主要依据非鳞化实性区在肿瘤中所占比例分为G1、G2和G3三级。依据FIGO分级标准，当腺上皮细胞呈现明显异型时，其分级可提高1级。子宫内膜样癌可伴有鳞状细胞分化或分泌性变化，其预后同样较好。子宫内膜样癌分级是影响预后的主要因素。WHO 2020分类中，将1级和2级统称为低级别癌，3级为高级别癌。

（2）子宫浆液性癌

表现为复杂的乳头和（或）腺样结构，伴有弥漫而明显的核多形性。浆液性癌多有P53突变，Ki-67指数较高。浆液性癌预后不良。子宫浆液性癌可与子宫内膜样癌混合存在，浆液性成份超过10%时表现为浆液性癌生物学行为。子宫浆液性上皮内癌（SEIC）并非为子宫浆液性癌的癌前病变，即使局限于子宫内膜亦可发生远处转移。目前倾向认为EmGD是浆液性癌的癌前病变。EmGD、SEIC与子宫内膜浆液性癌有相似的分子遗传学改变，即常发生TP53突变，推测三者为子宫浆液性癌逐渐进展的过程^[29]。子宫浆液性癌分化程度不再区分，其生物学和临床行为与高级别卵巢浆液性癌类似，常常沿输卵管转移至腹膜。浆液性癌预后不良，是子宫内膜癌相关死亡的主要组织学类型。



（3）子宫透明细胞癌

较少见，多呈实性片状、腺管样、微囊状或乳头状排列，乳头通常短而圆，间质透明变。癌细胞呈柱状、多角形、鞋钉状或扁平状，细胞质透明或嗜酸性，细胞核多形性，呈现中-重度异型性。恶性程度很高，多见于老年女性，多为晚期病变，预后很差。

（4）子宫内膜未分化癌和去分化癌

未分化癌约占2%，是一种没有分化的上皮性恶性肿瘤，细胞大小一致，成片排列，无巢状或腺样结构，核分裂像多见。子宫内膜去分化癌由处于内膜表层分化较好的子宫内膜样癌和其下方的未分化癌组成。此类癌预后不良。

（5）癌肉瘤

表现为多形性上皮细胞与间叶分化区域混杂。癌性成分通常为子宫内膜样癌或浆液性癌，也可透明细胞癌和未分化癌，间质成分最常由无特殊分化的高级别肉瘤组成，但也可见具有异源性分化的肉瘤成分，例如横纹肌肉瘤、软骨肉瘤和罕见的骨肉瘤。这种混合性肿瘤实际上是由上皮来源单细胞克隆发展而来的化生癌，属于上皮性癌，现归为II型子宫内膜癌。预后不良，总体5年生存率在25%左右。

（6）混合型腺癌

通常由2种或以上不同组织类型子宫内膜癌组成，其中至少有一种成分是II型癌（透明细胞癌或是浆液性癌等）成分。最常见的是子宫内膜样癌和浆液性癌的混合。



（7）中肾管癌和中肾管样癌

中肾管癌极其罕见，中肾管样癌占子宫内膜癌比例 $<1\%$ 。中肾样腺癌与中肾腺癌为2个不同的类型，二者起源不同，目前认为前者起源于Muller上皮，向中肾管方向分化，后者起源于中肾管残迹。通常表现出多种组织学模式，带有腔内嗜酸性胶体样物质的小腺体和小管占主导地位。免疫组化常表现为ER和PR阴性，P53表达呈野生型，GATA3弥漫表达，CD10呈腔面特征性阳性染色。有限的临床数据提示其侵袭性强，倾向早期和远处转移，预后差。

（8）胃肠型黏液性癌

罕见，主要由黏液分泌上皮形成的腺体组成，含有杯状细胞，细胞核为典型的低级别。多预后不良。

（9）鳞状细胞癌

占比 $<0.5\%$ ，可能与慢性炎症、长期子宫积脓、既往放疗和HPV相关。可能表现为尖锐湿疣样外观，因角化呈现白色切面；或无典型临床特征。

除以上之外，子宫神经内分泌肿瘤是一组具有神经内分泌形态的肿瘤。分为高、低两种级别，低级别神经内分泌肿瘤类似胃肠道的类癌；高级别神经内分泌癌又分为小细胞和大细胞两种类型，均预后不良。WHO 2020分类将神经内分泌癌另列一章。



（二）子宫内膜癌病理相关问题

1. 子宫内膜癌腹水细胞病理学检查

1988年FIGO分期中腹水/腹腔冲洗液细胞学阳性是子宫内膜癌IIIA期诊断的依据之一，2009年FIGO不再将细胞学阳性作为子宫内膜癌分期依据，但仍有部分学者认为子宫内膜癌腹腔细胞学阳性是不良预后指标，故建议术中应留取腹水/腹腔冲洗液进行细胞病理学检查。

1.1 标本处理及制备及用途

（1）新鲜腹水采集后短时间内送细胞学可不固定，4℃下可保存更久，即使过夜并不影响细胞形态学、免疫细胞（Immunocytochemistry, ICC）、免疫组化（Immunohistochemistry, IHC）、DNA水平的分子研究。如果新鲜腹腔冲洗液是使用生理盐水冲洗获得的，因为无保护细胞的平衡缓冲作用，故建议务必妥善保存立即送检制片。

（2）腹水/腹腔冲洗液标本首先通过离心获取细胞沉渣，可制成传统涂片、细胞离心涂片、液基细胞学制片及细胞块切片。

（3）细胞块制备主要是利用琼胶、促凝血酶原激酶和10%中性甲醛等，将离心细胞沉渣凝固成块，经石蜡包埋后，将组织学切片染色用于细胞学标本。

（4）腹水/腹腔冲洗液标本常用于辅助检查，在蛋白水平主要为ICC/IHC/流式细胞免疫表型，其他辅助检查还包括DNA倍体分析、电镜检查等。

（5）细胞块、剩余新鲜标本或LBS剩余标本均可用于分子遗传学检测。



1.2 腹水细胞形态学诊断

腹水/腹腔冲洗液细胞学检查首要目的是判断是否有肿瘤细胞，其次是识别组织类型，探讨组织来源。由于妇科上皮性肿瘤可起源于不同的组织，所以仅依靠腹水/腹腔冲洗液细胞形态学来明确组织类型、肿瘤原发部位极其困难，即使ICC/IHC检查有时也难以明确，应结合术中大体标本，组织学诊断结果共同判断。以下是临床中常见的两种细胞学诊断。

(1) 子宫内膜样癌细胞形态学诊断不同原发部位的子宫内膜样癌在腹水/腹腔冲洗液细胞学形态相仿。低级别子宫内膜样癌细胞核多为圆形或卵圆形，也可表现为不规则核，应注意和增生间皮细胞和子宫内膜异位细胞相鉴别。高级别子宫内膜样癌细胞核多表现为细胞核增大，核轮廓不规则，多形性核等，可见大核仁，细胞质多少不一，或细胞质内空泡^[29]。临床上分化差的肿瘤细胞粘附性下降，可能仅表现为单个散在分布的瘤细胞增多，此时需要和其他高级别恶性肿瘤相鉴别。

(2) 透明细胞癌细胞形态学诊断典型的透明细胞癌细胞质因富含糖原而“透明”无色或淡染，有时也可见胞质嗜伊红的瘤细胞。鞋钉细胞也是透明细胞癌的特殊形态。组织学结构上透明细胞癌以管状囊实性或细小的乳头状生长方式为特征，可见“红莓小体”或“玻璃球镜结构”，romanowsky类染色具有特异性，出现在腹水/腹腔冲洗液中有一定提示透明细胞癌的作用。



2. 子宫内膜癌术中冰冻病理

子宫内膜癌通常在术前已经通过活检或分段诊刮确定了子宫内膜组织学类型和/或分级，但术前影像学方法无法明确肿瘤的浸润深度和范围，因此术中冰冻切片诊断仍被使用。一般术中冰冻切片的准确率为石蜡切片诊断的符合率在50%~80%左右。符合率不高与多种因素有关，例如制片不佳、取材局限、时间限制、病灶较小（ $\leq 0.2\text{mm}$ ）等，因此有学者和病理科专家对子宫内膜与宫颈不建议进行冷冻切片。

术中临床医师应向病理医师提供详细的临床资料，包括以下内容：（1）患者年龄、主要临床症状及体征、近期或当前月经史、家族史、是否外源性内分泌激素治疗，既往是否手术、化疗或其他治疗；（2）辅助诊断结果，包括影像学 and 血清肿瘤标志物检查等；（3）术中所见、标本来源（部位和侧别）等；（4）申请的目的、主要诊断和鉴别诊断等。

术中冰冻诊断的目的除了提供病理诊断结果外，还为临床医师决定手术范围提供参考。根据送检标本的不同，术中冰冻提供不同的信息：肿瘤的组织学类型，分级，肌层浸润深度，宫颈及附件是否累及等。虽然术中冷冻切片诊断对术中子宫内膜癌分级和分期的准确性差异性较大，但是大多数学者认为术中冰冻诊断对于临床医师术中评估肿瘤风险，避免不必要的分期手术仍有一定的作用。



3. 子宫内膜标本规范评估的注意事项

3.1 病理标本申请填写注意事项

除一般项目之外，还需要注意填写有无肿瘤遗传背景，部分子宫内膜癌患者有肿瘤家族史，比如常染色体显性遗传的Lynch综合征，该病与微卫星（MSI）不稳定有关。患有Lynch综合征的患者一生中患子宫内膜恶性肿瘤的风险是其他患者的10倍，而且发病年龄比其他患者更年轻。

3.2 病理标本取材注意事项

子宫内膜癌患者术后均须要剖视子宫标本，沿子宫纵轴，子宫颈及子宫腔呈“Y”型剖开，纱布蘸去血迹及分泌物，首先辨认出子宫峡部，了解有无异常。其次观察宫颈管情况，是否有病灶累及或原发于宫颈的病变存在。最后观察宫腔子宫内膜病变部位，寻找到病灶后，沿表面垂直切开至浆膜面，了解有无肌层浸润。



3.3分段诊刮留取标本注意事项

对于异常子宫出血患者行分段诊刮时应知晓，即使有经验的医生行分段诊刮，标本的准确性约70%~80%，会有一部分子宫内膜病变的患者漏诊。分段诊刮的意义在于判断异常子宫出血的原因来源，是来源于宫颈还是来源于子宫内膜，如为子宫内膜病变是否累及宫颈管。（1）先留取宫颈管组织标本，宫颈长约2.5~3cm，绝经后患者宫颈管较长，术前明确宫颈管长度，最好在超声监护下完成宫颈管搔刮，搔刮宫颈管2~3圈；（2）宫颈管标本组织过少时，应直接放置于标签纸上，立即放置于福尔马林标本袋中固定，防止标本丢失；（3）更换刮匙后全面刮取子宫内膜标本，尤其是宫底及宫角部的组织，留取所有组织标本送检。

3.4宫腔镜检查内膜癌留取标本注意事项

（1）术前应先行宫颈管搔刮，留取宫颈组织；（2）宫腔镜下仔细观察子宫峡部位置，明确宫颈有无异常，对可疑部位取活检；（3）仔细评估宫腔情况，鉴于子宫内膜不典型增生有30%~40%合并有子宫内膜癌可能，对于子宫内膜病灶尽可能多取材，提高诊断的准确性；（4）绝经后患者，伴有子宫内膜增厚，宫颈闭塞，伴子宫内膜炎者，也建议宫腔镜下定点活检，排除子宫内膜癌可能。



4. 子宫内膜不典型增生术后病理升级为内膜癌

子宫内膜不典型增生（AH）是子宫内膜癌的癌前病变，有研究显示，不典型增生患者其疾病进展风险在诊断后的4年内从8.2%增加到12.4%，9年内增加到27.5%^[30-31]。有研究报道，初始诊断为不伴不典型增生的患者其20年内疾病进展风险小于5%，而不典型增生患者在20年疾病进展风险为28%^[32]。因此，临床中对于子宫内膜增生中伴有不典型增生者，无生育要求的均建议行全子宫切除，但是需要注意不典型增生患者术后病理升级为内膜癌的可能性。

与子宫内膜活检病理结果相比较，子宫全切术后可能会出现病理升级的现象，不伴不典型增生发现内膜癌的概率 $<1\%$ ，不典型增生合并内膜癌的概率为25%~33%。在迄今为止规模最大的前瞻性队列研究中，发现确诊为不典型增生的患者在子宫切除术后并发内膜癌的患病率为42.6%^[33]。尽管大多数病例为分化好、期别早、淋巴结转移风险低，预后较好的内膜癌^[34]，但也有研究表明，在诊断为不典型增生的女性中，也可能发生高风险内膜癌和淋巴结转移^[35]。因此，若术前不能准确评估内膜病变情况，可能导致治疗不足及二次手术可能，有研究提示31.7%的患者保留输卵管，24.6%没有进行腹部探查，这将影响患者预后^[36]。



5. 子宫内膜样癌的组织学分级

(1) 内膜癌的组织分级是除分型与分期等参数之外，预测内膜癌恶性度或预测预后的另一重要指标，包括肿瘤的形态结构和细胞核特点，即组织分级和细胞核分级，均可用于内膜活检或手术切除标本。目前的内膜癌组织学分级来自对内膜样癌（包括多种亚型）组织形态与预后价值的研究，也适用于黏液性癌，但不宜在其他类型应用。浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌/去分化癌、大细胞与小细胞神经内分泌癌等无须分级，这些类型等同于高级别癌。

(2) 内膜样癌的组织学分级在40年间经历多次修订，最初美国妇科肿瘤学组（GOG）提出的3级分类是单纯依据肿瘤中非鳞化实性区的比例，分级标准如下：1级，实性生长区 $\leq 5\%$ ；2级，实性生长区占 $6\% \sim 50\%$ ；3级，实性生长区 $> 50\%$ 。表现为3级核的区域超过瘤体 50% 者更具侵袭性，在分级时应上升1级。由于肿瘤结构与细胞学形态并非完全平行，1988年FIGO提出1、2级内膜癌中如出现显著细胞核不典型性时，可向上提升组织分级1级，但对细胞异型缺少明确描述，2级核是否应提升分级标准不一。鉴于结构1级而核级为2级的肿瘤并不增加复发风险，1995年FIGO明确提高组织分级的标准为细胞核3级，但没有范围要求。WHO（2014版）在保留以往结构标准基础上，对细胞学标准进行了更加严格的限定，要求3级核在肿瘤中须超过 50% 方可升级。



临床中，绝大多数内膜样癌表现为形态结构与核分级一致，提高FIGO分级的内膜样癌小于7%。此外，内膜样癌的组织学分级应常规列入病理诊断报告^[37]。近年一些学者主张内膜样癌的二级分级方案，根据肿瘤中实性区、浸润方式与坏死等形态分为低级别与高级别肿瘤，前者包括内膜样癌1级与2级，后者指内膜样癌3级。2020版WHO正式将1、2级合称分为低级别，3级为高级别。

(3) 组织学分级与肿瘤的预后有关。分级较高的内膜癌常预示有较深的肌层浸润，较易发生淋巴结转移，预后差于低分级肿瘤，即同样期别的内膜癌，分级越差预后越差。FIGO统计5000余例内膜癌资料，显示I期内膜癌的5年相对存活率为：1级92.1%、2级87.5%、3级74.5%。其他期别的结论基本类似^[38]。

6. 淋巴结病理超分期

前哨淋巴结（Sentinel Lymph Node, SLN）是指原发肿瘤引流到的初始淋巴结。前哨淋巴结示踪技术即在原发肿瘤部位周围注射各种示踪剂，示踪剂沿着淋巴管的走行逐级有序到达各站淋巴结并予以显示^[39]。该技术能够减少系统淋巴结切除的并发症；改变原有手术程序；可能发现原有系统淋巴结切除范围以外的淋巴结；提高手术评估淋巴结转移的准确性；并提供病理超分期^[40]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

病理相关问题

病理超分期是使用连续病理切片HE染色、免疫组化、逆转录-聚合酶链式反应（RT-PCR）3种互补的技术组合，对前哨淋巴结进行多个水平连续切片的病理检查，这种检查可以检测到更小的肿瘤沉积物，发现常规组织病理学中没有发现的转移^[41]。与常规组织学相比，病理超分期可使微转移的检出率提高20%^[42]。目前还没有关于子宫内膜癌前哨淋巴结病理超分期评估时切片数量、间隔、深度和免疫组化使用等问题的统一标准。临床使用最多的是纪念斯隆凯特琳癌症中心（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC）的超分期方法，行石蜡切片常规HE染色，如结果为阴性，从每个石蜡块间隔50 μ m行两个层面的厚5 μ m连续切片（一张HE，一张细胞角蛋白AE1/AE3），其中一个层面再提供一张切片作为免疫组化的阴性对照。病理超分期的结果是根据美国癌症联合委员会（AJCC）乳腺癌分期指南进行判读，分为前哨淋巴结阳性和前哨淋巴结阴性两种结果。其中，阳性结果又分为转移淋巴结直径 >2 mm的宏转移和转移淋巴结直径 >0.2 mm且 ≤ 2 mm或仅可见200个及以上的肿瘤细胞的微转移；阴性结果又分为无肿瘤细胞和孤立性肿瘤细胞（转移淋巴结直径 ≤ 0.2 mm或送检前哨淋巴结中的转移病灶 < 200 个肿瘤细胞）2种情况。未接受辅助治疗的患者中，微转移存在与较差的预后相关^[43]。指南目前不推荐子宫内膜癌前哨淋巴结行常规术中冰冻病理检查，一方面由于冰冻病理结果准确性较低，另一方面术中冰冻对淋巴结组织的操作会影响术后病理超分期结果的准确性。



7. 子宫内膜息肉伴不典型增生与恶变

子宫内膜息肉约11%~30%合并有子宫内膜增生，2.5%~6.5%伴有腺体不典型增生，可发生SEIC和EmGD。子宫内膜息肉恶变率约为0.5%~3%，特别是绝经后阴道流血患者及子宫内膜息肉较大的患者为恶变的高危因素，大约1%的子宫内膜癌来自于子宫内膜息肉恶变，子宫内膜息肉可单独发生恶变，亦可和子宫内膜癌同时发生，镜下见癌组织局限于息肉中。他莫昔芬相关息肉的恶变率明显高于一般子宫内膜息肉。子宫内膜息肉恶变大多数为子宫内膜样癌（87%），也有浆液性癌（9%），透明细胞癌及癌肉瘤的报道^[44]。



8. 子宫内膜癌累及宫颈管

子宫峡部也被称为子宫下段，为宫体和宫颈内膜之间的过渡，子宫峡部可能同时存在宫体和宫颈内膜的形态特征。峡部上端的子宫内膜更类似于子宫体内膜，峡部下段更接近宫颈管黏膜。发生于子宫峡部的上皮性恶性肿瘤，或子宫内膜下段癌和宫颈管腺癌在临床上经常难以区分，但是两者处理原则不同。在2018年FIGO子宫内膜癌分期中，宫颈间质受累为II期，当宫颈间质浸润并存在其他高危因素如深肌层浸润或浆液性癌时，对预后有明显不良影响^[45-46]，子宫内膜样癌仅累及宫颈黏膜或腺体仍为I期，不增加复发风险^[47]。子宫内膜癌累及宫颈主要通过黏膜表面或间质直接蔓延的方式，由于子宫下段与宫颈内口缺少明确的解剖学分界，有时很难确定肿瘤是否累及宫颈。病理医师不应仅凭肉眼所见或切片的标签（宫颈或子宫下段）来决定肿瘤受累部位，而应基于镜下腺体和（或）鳞状上皮及间质类型做出判断，诊断要点如下：

8.1 宫颈是否受累

主要依据腺上皮的类型与形态，因为子宫下段内膜间质常有纤维化，尤其是在老年患者的内膜，可见不到典型内膜样间质细胞与小动脉分化；肿瘤表面或上下两端发现宫颈管型上皮表明为宫颈受累。但在诊断时不建议笼统报告为“宫颈受累”，需要明确是否有宫颈间质浸润。



8.2 宫颈间质受累

通常要求浸润深度超出正常宫颈管黏膜的范围，未超出上述范围的一般视为宫颈黏膜受累，即便是宫颈黏膜中出现大片肿瘤浸润、未超出深部黏膜范围（肿瘤下方仍有宫颈腺体）时，只能诊断黏膜受累，而无间质浸润^[48]。有时子宫下段与宫颈管交界被大块肿瘤组织替代，缺少邻近可以定位的正常上皮，需寻找肿瘤边缘有无不规则向深部间质浸润，以及肿瘤下方有无间质反应进行判断。

8.3 宫颈淋巴脉管受累

宫颈淋巴脉管受累未列入子宫内膜癌分期指标，但有可能影响预后，应体现在报告中。宫颈管中游离的癌组织可能来自内膜肿瘤组织的脱落，不能作为宫颈受累的证据。

8.4 罕见情况

子宫内膜样癌的宫颈受累肿瘤体积大于原发部位的内膜肿瘤，或宫颈腺癌向上浸润至子宫内膜，组织学难以区分时，需结合免疫组化进行区分。子宫内膜与宫颈均有癌且为宫颈原发的情况很少见。



9. 子宫内膜癌合并卵巢癌

在临床中有5%~10%的子宫内膜癌或卵巢癌的患者，癌组织同时累及子宫内膜和卵巢，其中并不都是癌症转移，也有双原发癌。子宫内膜癌与卵巢双原发癌（Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinoma, SEOC）的概念在上世纪80年代被提出，机制尚不明确。目前临床广泛采纳的是1994年被Scully和Yuang细化了新的SEOC病理标准：（1）子宫内膜及卵巢两瘤灶无直接相关性；（2）子宫内膜的病灶多数局限在子宫内膜黏膜层内、仅有浅表肌层内侵犯；（3）无脉管瘤栓；（4）瘤灶主要存于子宫内膜和卵巢之中；（5）两瘤灶常常被局限在原发的部位，没有转移或极小出现细微转移瘤，（6）常常伴随有子宫内膜复杂性增生或不典型增生病灶；（7）可在卵巢中出现子宫内膜异位囊肿病灶；（8）两种癌灶病理类型可为相同类型，也可以不同。临床上，SEOC的重要诊断为前5项。临床以病理学为主，结合患者病史、辅助检查以及分子基因检测技术综合判断是否为SEOC^[49]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

病理相关问题

SEOC进一步细化归为3类：A类：卵巢以及子宫内膜瘤灶病理类型相同，且都为子宫内膜样腺癌；B类：卵巢和子宫内膜瘤灶病理类型相同，但均为非子宫内膜样腺癌；C类：卵巢和子宫内膜病理类型不同。临床上以A类多见，仅通过临床及组织形态学很难鉴别，有研究探索两种肿瘤是否具有相同的基因突变及某种基因标记区分两种是否为独立原发还是转移，结果提示多数肿瘤为相同克隆起源。由于双原发癌表现为仅累及子宫内膜和卵巢，且均为低级别（子宫内膜癌无或仅有表浅肌层浸润，卵巢癌为早期且不伴有卵巢外扩散），因此双原发癌的预后良好，仅手术即可获得良好的治疗效果，不需辅助化疗或放疗^[50]。2020版WHO建议当满足以下标准时不使用辅助治疗：（1）低级别子宫内膜样病变，（2）不超过浅表子宫肌层浸润，（3）无LVSI，（4）无其他转移。FIGO2023子宫内膜癌新分期将若满足以下条件：浅肌层浸润（<50%），无广泛LVSI，无其他转移灶，单侧卵巢肿瘤包膜未破裂、未累及包膜（即pT1a）划分为IA3期，推荐不行辅助治疗。



10. 子宫内膜癌大网膜切除

特殊组织学类型约占所有子宫内膜癌的10%~15%，并且与子宫内膜样癌相比预后较差。这类癌I~II期患者5年生存率为35%~50%，而III~IV期则为0~15%。特殊组织学包括浆液性、透明细胞、癌肉瘤、未分化、去分化癌、混合型、中肾管样癌、胃肠黏液型癌，均属侵袭性组织学类型。这些类型推荐进行全面分期手术。然而肉眼评估不足以识别隐匿的大网膜转移，因此大网膜切除术应作为特殊类型子宫内膜癌患者全面分期手术的一部分^[51]。有研究显示I期浆液性、未分化和癌肉瘤患者，隐匿性（显微镜下）下大网膜转移风险较高，大网膜切除术应是这些患者全面分期手术的一部分^[52]；也有研究显示I期子宫内膜样癌和透明细胞癌的大网膜转移率较低，可不进行大网膜切除术^[52]。国际上不同指南对大网膜切除的推荐意见略有不同，2022年ESMO临床实践指南推荐I期浆液性和癌肉瘤患者，行大网膜切除术^[53]。2023年NCCN指南推荐浆液性癌、透明细胞癌或癌肉瘤的患者进行大网膜活检术。



11. 子宫内膜样癌病理诊断的其他问题

(1) 子宫内膜不典型增生（AH）/子宫内膜上皮内瘤变（EIN）与高分化子宫内膜样腺癌代表了一种疾病连续发展过程的不同阶段，两者在组织形态，免疫组化及分子改变等多方面都有重叠，诊断常常出现困难，尤其在诊刮标本中。需要说明区分AH/EIN与子宫内膜癌1级依据是腺体结构而不是细胞形态，因为它们的细胞形态并无明显差异，不同在于有间质浸润证据者诊断为癌，反之为AH/EIN。

(2) 间质浸润是诊断为癌的有力证据，然而缺少肌层侵犯也不能除外癌，因为30%的癌局限于内膜，并且在表浅的活检标本中通常见不到肌层侵犯。在有肌层侵犯的病例中，间质对侵犯的反应，即纤维增生，是判断浸润有价值的标准之一，但对于鉴别内膜增生症与癌则没有帮助。通常情况下即便是广泛的肌层侵犯也可没有间质反应，内膜增生症偶尔可影响到腺肌病中的腺体成分，从而在深肌层中出现异常的腺体，但这些腺体限于腺肌病灶内，且不具有恶性特征，不应误诊为癌^[54]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

病理相关问题

(3) 约40%的活检诊断为AH/EIN的病例，在短期或随后1年内的子宫切除标本中会发现子宫内膜样癌。因此，当在内膜活检标本中发现即使微灶的筛状、绒毛腺样、迷路样等结构，或细胞异型性弥散性分布时，AH/EIN的诊断应特别谨慎。至少在病理报告中，应强调AH/EIN并不能排除高分化内膜样癌的可能性。

(4) 子宫内膜样癌伴鳞状分化：约10%~25%的子宫内膜样癌可见到灶性鳞状分化。鳞状分化灶可位于间质交界处，或呈桑椹状，桥接相邻腺体。对鳞状分化的识别非常重要，必须与子宫内膜样癌分级时所描述的实性生长区域相鉴别。

(5) 子宫内膜样癌伴分泌性改变：典型的伴有分泌改变的子宫内膜样癌几乎都是高分化癌。这种现象偶可见于年轻的生育期女性，或接受孕激素治疗者，但多数为绝经后且未接受孕激素治疗者。

(6) 子宫内膜样癌伴黏液样改变：伴有黏液性改变的子宫内膜癌，具有与子宫内膜癌相同的分子改变和预后，从而被归入子宫内膜样癌亚型中而不再单独分类为黏液样癌。



（三）分子分型

传统组织学分类和分级存在重复性低、对应性差、未考虑肿瘤异质性，对临床指导性差，越来越不能满足临床诊治的需求。当代高通量测序及多组学技术的飞速发展，推动了肿瘤分子特征的深入研究。2013年子宫内膜癌癌症基因组图谱（TCGA）分子分型的提出，以及2020年美国NCCN指南推荐了TCGA分子分型，推动了子宫内膜癌分子分型的临床应用。国内相关的临床指南及专家共识也建议，在子宫内膜癌的病理报告、风险评估、诊疗流程中加入TCGA分子特征^[55]，因此，应该重视子宫内膜癌TCGA分子分型的临床应用。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

分子分型

1983年Bohkman提出的I型和II型二元分类成为过去40年来子宫内膜癌分类的主要框架。但在实践中人们发现，根据子宫内膜癌组织形态学和免疫组化进行I型和II型分类，患者预后与病理分型并不完全一致，给临床治疗带来很大困扰。I型和II型定义标准相对模糊，重复性不好，部分子宫内膜样癌兼具两型特征，难以明确区分。由于采用病理诊断标准不同、相同标准的不同主观理解以及形态学特征模糊引起的诊断一致性较低，尤其是高级别肿瘤诊断的不一致性甚至高达37%，即使借助P53和Ki-67免疫组织化学染色，部分G3级子宫内膜样癌与浆液性癌仍然难以区分。约20%的肿瘤难以归纳到I型或者II型，另有大约10%的肿瘤形态上是典型的子宫内膜样癌（EEC），但其生物学行为则是非内膜样癌（NEC）。同时，不少病理医师也观察到并不是所有子宫浆液性癌（ESC）的癌灶周围内膜都是萎缩性的，有时可见增殖性内膜，甚至出现内膜增生过长。透明细胞癌虽然在传统上被认为是II型子宫内膜癌，但是某些病例却表现出良好的预后和极低的复发率，而且，相当比例的透明细胞癌并无TP53的突变^[56]。因此，二元分类法越来越显示出其局限性。子宫内膜癌亟待进行更精准的分子分型以提供更多的肿瘤生物学信息，弥补组织病理学诊断的不足。



1.TCGA分型

2013年美国TCGA研究开创性地提出了子宫内膜癌的分子分型，对373例子宫内膜癌（307例子宫内膜样癌，53例内膜浆液性癌，13例混合型癌）进行了大规模、全面的、整合性基因组分析，根据不同的分子特征将子宫内膜癌分为4种分子亚型，包括POLE超突变型（POLE Ultra-mutated）、微卫星不稳定高突变型（Microsatellite Instability Hypermutated）、低拷贝数型（Copy-number Low, CNL）及高拷贝数型（Copy-number High, CNH）4种亚型^[57]。4种分子亚型在预后上存在显著差异。



1.1 POLE超突变型

POLE超突变型分子特征包括基因超突变率（ 232×10^{-6} 突变/Mb）及特定的POLE基因突变，无基因拷贝数变化，其中94%伴PTEN基因突变，53%伴KRAS基因突变，35%伴P53突变，82%伴FBXW7基因突变等，这组患者中60%为G3子宫内膜样癌，伴有肿瘤淋巴细胞浸润，生存预后最好^[58]。

1.2 微卫星不稳定高突变型

分子特征包括微卫星不稳定，基因高突变率（ 18×10^{-6} 突变/Mb），同时伴PTEN低表达，大部分是由MLH1启动子甲基化引起，其中23.1%伴ARID5B基因突变，少许CTNNB1，PPP2R1A，FBXW7和TP53突变，高频的KRAS错义突变，这类患者组织学特征为伴有肿瘤淋巴细胞浸润的子宫内膜样癌，生存预后居中。

1.3 低拷贝数型

分子特征为低突变率（ 2.9×10^{-6} 突变/Mb）、微卫星稳定（Microsatellite Stable, MSS）及低基因拷贝数，52% CTNNB1基因突变，多发生在子宫内膜样癌中，生存预后一般。

1.4 高拷贝数型

分子特征为基因高拷贝数及低突变率（ 2.3×10^{-6} 突变/Mb），主要表现为>90%患者存在TP53基因突变，且细胞周期相关基因转录活性在四种分型中最高，主要组织学特征为浆液性子宫内膜癌和25%的高级别子宫内膜样癌及混合型癌，生存预后最差。



2.分型替代算法

TCGA分子分型是基于基因组学、蛋白组学、基因拷贝数量和基因甲基化数据的多组学分型，准确、全面，是目前子宫内膜癌分型的金标准，但是其临床应用存在困难。因为所涉及技术方法复杂，需要做RNA全外显子和多平台生物信息分析和功能验证进行分子分型，因此，成本较高，临床开展困难，难以广泛应用。另外，373例的子宫内膜癌患者中没有包含透明细胞癌、未分化癌/去分化癌、癌肉瘤等组织学类型。近年来，研究者们致力于探索方法简便、临床实用性强、可以在病理科常规开展的分子分型方法。

寻找简便和价廉的替代性标志物，主要根据有无MSI-H、POLE突变及P53突变来推测肿瘤的分子分型。对于MSI表型的推断可采用4种MMR蛋白（MSH2、MSH6、MLH1、PMS2）的免疫组化检测，近年这一检测已广泛用于Lynch综合征相关肿瘤的筛查，获得与分子检测基本一致的结果^[59]。任何一种MMR蛋白的表达缺失提示可能有MSI-H。对高拷贝数型肿瘤的认识可通过P53免疫组化进行，P53突变者在高级别癌预后不良，但同时伴有POLE超突变者预后良好。POLE超突变的定向测序难以推广，至今还未找到满意的替代性标志物，但几乎所有的POLE超突变亚型在POLE突变的同时均伴有PTEN突变（94%），因此能否将PTEN作为推测POLE突变的标志物是一大研究课题。

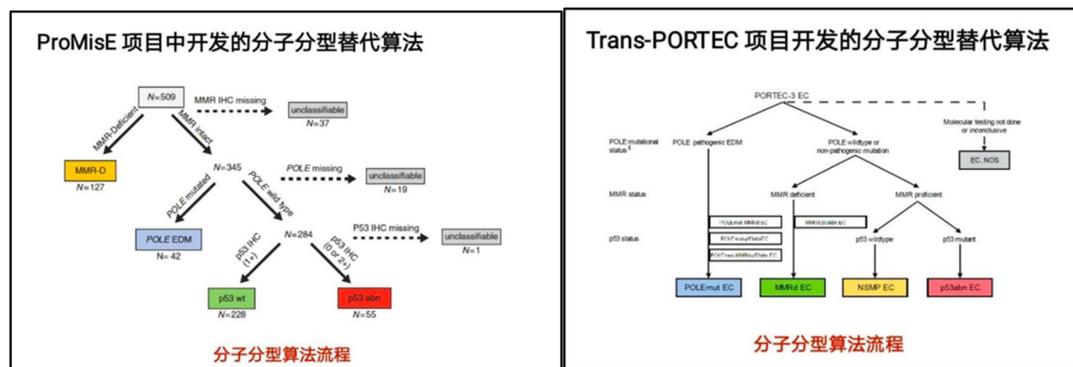


中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

分子分型

目前，临床应用的是来自加拿大哥伦比亚大学提出的ProMisE分型和荷兰莱登大学的TransPORTEC分型，这两种方法虽然是TCGA分型的替代算法，但是具有与TCGA分型相仿的一致率，且更加简单易行、价格便宜，能够应用于临床实践。它们都是基于免疫组化和基因测序，也将子宫内膜癌分为4种类型（见图一）。尽管这两种替代的方法最终得到的分组虽不能完全等同于TCGA分型，但可观察到与TCGA相似的4条生存曲线，所以子宫内膜癌分子分型只有1种，就是TCGA分子分型，但是替代的算法已有多种。



图一 ProMisE分型和TransPORTEC分型的流程图



3.临床常用两种替代算法

3.1 ProMisE分型

2015年加拿大学者Talhouk提出利用免疫组化方法部分替代基因测序，进行子宫内膜癌分型，即ProMisE（Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer）分型^[60]。具体流程：第一步先进行4种MMR蛋白（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）免疫组化检测确定dMMR组；第二步通过测序鉴定POLE EDM突变情况明确POLE突变组；第三步采用P53免疫组化法代替拷贝数状态检测确定P53突变组与P53野生组。将子宫内膜癌患者分为DNA错配修复免疫组化异常型（MMR IHC abn）、POLE突变型（POLE mut）、P53野生型（P53wt）及P53异常型（P53abn）。其中P53突变组中高级别、晚期、非子宫内膜样腺癌所占比例最高，而POLE突变组中的肿瘤即便是富有侵袭性（大部分为G3级子宫内膜样腺癌，并常伴有深肌层浸润和LVSI），也会预后较好。该分型体系的有效性随后在更大规模人群中得到验证^[61]。目前，POLE基因测序仍不能被其他简化方式所取代。DNA错配修复蛋白免疫组化检测与基因测序结果间仍存在5%~10%的不一致性，亦在一定程度影响了其临床应用^[62-63]。



3.2 TransPORTEC分型

2015年欧洲学者基于PORTEC-3队列的回顾性分析，依据关键分子特征建立了高危子宫内膜癌的简化分型体系，其包括了P53突变型（P53-mutant）、微卫星不稳定型（MSI）、POLE校对区突变型（POLE Proofreading-mutant）及无特定分子特征型（No Specific Molecular Profile, NSMP）4类，大致对应于TCGA分型中的CNH型、MSI型、POLE超突变型及CNL型^[64]。随后，该团队利用PORTEC-1和PORTEC-2队列，在早期子宫内膜癌患者中对该分型体系进行进一步验证，并结合其他临床病理及分子特征，提出了TransPORTEC分型。该分型将患者分为三组：（1）预后良好组：包括存在POLE突变者，或微卫星稳定、无CTNNB1突变，且无广泛淋巴脉管间隙浸润（Lymphovascular Space Invasion, LVSI）者；（2）预后中等组：包括微卫星不稳定或CTNNB1突变者；（3）预后不良组：包括TP53突变，L1CAM表达大于10%，或存在广泛LVSI者。该分型体系相比单纯基于分子特征的分型体系具有更好的预后预测价值，相比TCGA分型具有更好的临床可行性^[65]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

分子分型

这两种算法在临床应用中还会遇到一些问题：比如两种算法的检测次序不同，同样的人群会得出各类型的占比不同；IHC检测方法本身也容易受到人为评估因素的影响，而出现结果不一致，比如使用免疫组化法，约15%的P53突变/高拷贝数型会被误诊为P53野生/低拷贝数型。有研究发现，通过NGS检测MSI状态和TP53基因突变以实现子宫内膜癌分子分型，遇到免疫组化和NGS结果不一致时，要考虑TP53基因大片段缺失^[66]。因此，临床实践中，应结合免疫组化和NGS对P53状态进行评价。另外，由于各组肿瘤之间的分子改变有时并非截然分开，比如POLE超突变型也可以同时携带TP53基因突变。因此，如果ProMisE分型检测方法不是序贯进行而是平行进行分类时，则对同时包含多个基因组突变（POLE突变、dMMR或TP53突变）的肿瘤无法进行准确分类；同时也无法检测出CNL组中的显著异质性。因此，有学者建议在病理科实际检测工作中对ProMisE分型流程略作改动，即先进行POLE测序分组，再行MMR免疫组化检测。这一检测流程也是2020年子宫内膜癌NCCN指南所推荐的流程。



4.分子分型与临床病理特征

WHO 2020分类引入了子宫内膜癌分子分型，只是分型名称有所变化，POLE超突变型（POLE EDM型）与TCGA分型一致；错配修复缺陷型（Mismatch Repair Deficient, dMMR）与MSI-H型一致；P53突变/异常型与高拷贝数型（CN-H）一致；无特异性分子改变型（No Specific Molecular Profile, NSMP）与低拷贝数型（CN-L）一致，并且关注了不同分子分型与淋巴细胞浸润以及微囊、拉长及碎片状（Microcystic Elongated and Fragmented, MELF）浸润的关系。



4.1 POLE超突变型

本型占5%~10%左右。典型的POLE超突变型子宫内膜样癌临床病理特征表现为患者年龄较轻、分期较早，形态学具有异质性，多为高级别子宫内膜样癌以及伴有显著的肿瘤内淋巴细胞（Tumor-infiltrating Lymphocytes, TILs）（ ≥ 40 个/10HPF）或肿瘤周围淋巴细胞浸润^[67]。POLE超突变型大部分是MSS（65%~77%），但是23%~35%的肿瘤同时携带了TP53基因突变，这提示在检测过程中有可能将该预后极好的分子亚型错误地分类为预后最差的CNH型。POLE超突变型在透明细胞癌、未分化癌及癌肉瘤中也有报道^[68-70]。随后的多项回顾性研究也证实了具有高级别组织学形态特点的POLE超突变型患者的预后良好^[66,71]。PORTEC-2临床试验中纳入了427例高中危风险组EC患者，其中POLE超突变型患者的10年癌症相关生存率为100%，而P53突变组为62.3%（ $P < 0.001$ ）^[64,72]。研究发现其良好的预后可能并非由于其对术后治疗更敏感，而是此亚型本身生物学行为良好。POLE突变的胚胎干细胞并没有表现出对放疗和化疗更高的敏感性，却表现出对核苷酸类似物阿糖胞苷和氟达拉滨更高的敏感性，因而提示对于进展期POLE超突变型患者有可能从核苷酸类似物治疗中获益^[73]。



4.2 微卫星不稳定高突变型（错配修复缺陷型）

本型占30%~40%左右。多见于高级别子宫内膜样癌，伴广泛淋巴脉管间隙浸润（LVSI），明显的TILs和伴微囊性、伸长及碎片状浸润（MELF）。有高体重指数，与林奇综合征相关。错配修复基因（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）突变导致DNA碱基错配修复异常，从而引起微卫星重复序列的改变。dMMR可由三种原因导致：MLH1启动子甲基化（Sporadic tumor，散发型亚群）、MMR基因体系突变（Lynch-like tumor，林奇样亚群）和MMR基因胚系突变（Lynch tumor，林奇亚群）。三个亚群具有显著的临床和生物学差异^[59,74-75]。组织形态学上，微卫星不稳定高突变型/错配修复缺陷型与POLE超突变型较为相似，多为高级别子宫内膜样癌以及伴有显著的肿瘤内淋巴细胞浸润，然而两型患者的预后却有所不同。McMeekin等^[76]在一项纳入1024例子宫内膜样癌的研究中发现尽管dMMR缺陷型与一些不良预后因素（如FIGO分期晚、高级别和淋巴脉管间隙受累）相关，但其预后与MMR正常型无显著差异，这提示dMMR型可能诱发了较强的抗肿瘤免疫应答。广泛LVSI虽然可以在各分子亚型中出现，但其在dMMR型和P53突变型中的发生率较高^[65]。dMMR型对免疫检查点抑制剂治疗应答率较高。



4.3低拷贝数型（无特异性分子改变型）

本型占30%左右。包括了大部分低级别和少数高级别，该型在所有亚型中具有中等预后，然而其中一小部分预后较差。Kurnit等^[77]研究发现在预后差的I~II期低级别中，CTNNB1是复发的独立预后因素，84%的CTNNB1突变肿瘤免疫组化染色显示 β -catenin（CTNNB1编码蛋白产物）核染色阳性。该研究结果提示对于CTNNB1突变的女性EC患者可能需要更为积极地治疗。该亚型Wnt信号通路基因（CTNNB1、KRAS和SOX17）存在频繁突变，Wnt信号通路异常激活促进细胞增殖及肿瘤进展，有效的Wnt通路抑制剂可能使该亚型患者受益。KRAS不仅在丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路中起作用，而且在Wnt信号通路中也起作用。目前，正在研究利用MAPK通路中重要的蛋白激酶MEK抑制剂的靶向治疗，这可能对KRAS突变的肿瘤有效。

4.4高拷贝数型（P53突变/异常型）

本型占20%左右。TCGA数据库显示此型包含几乎所有浆液性癌（97.7%）和25%的G3内膜样癌，体重指数低，发病年龄较大，期别晚，预后差。其中浆液性癌与G3内膜样癌的组织学形态和免疫表型特征可能存在较大的重叠，导致高级别组织学分型诊断重复性差。23%~25%的CNH型肿瘤中存在MYC、HER-2和CCNE1基因的局部扩增，因此推测HER-2靶向抑制剂可能对HER-2过表达的该亚型肿瘤具有潜在治疗作用。一项II期临床试验发现在晚期复发的HER-2阳性浆液性癌中，曲妥珠单抗与卡铂/紫杉醇联合用药组较单纯化疗组患者的无进展生存期显著延长^[78]。

与传统分类方式相比，分子分型能够更加精准的预测子宫内膜癌患者的预后，预测疾病特异性总生存率和无进展生存率方面具有高度一致性^[57]。



5. 分子分型用于风险评估

分子分型作为独立的预后因素，准确性优于目前采用的组织学分类、分级、分期及一些免疫组化表达，例如，G3的子宫内膜样癌与透明细胞癌从组织学角度被视为高度恶性肿瘤，但是如果前者呈现POLE超突变型则预后良好，而表现为高拷贝数型时与浆液性癌预后相似。91%以上的高拷贝数肿瘤存在TP53突变，这也解释了此类患者预后很差的原因。然而，TP53突变见于35%的POLE超突变型子宫内膜癌，但预后良好。依此可见，肿瘤分子分型显然优于传统病理和免疫组化，单一的P53免疫组化不足以作为不良预后的指标或决定浆液性癌的诊断。有学者提出，高拷贝数型中约1/4由于被视为低中风险的肿瘤而治疗不足，导致复发或死亡；而POLE超突变或微卫星不稳定高突变型中约有半数依据组织学分类、分级、分期被认为高风险，而过度治疗。因此，在2023年FIGO公布的子宫内膜癌新分期系统中，整合了分子分型^[79]。首次推出了子宫内膜癌“分子分期（molecular staging）”，后者可直接变更FIGO I-II的“解剖组织学分期”。分子分型能够更好地反映肿瘤分子改变，帮助临床选择有针对性的治疗或辅助治疗措施。从2022年开始欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）发布《子宫内膜癌临床实践指南》，根据手术病理与分子分型将子宫内膜癌进行风险评估^[52,80]。



6. 分子分型的临床应用

子宫内膜癌分子分型在过去的10年经历重大变化。从依赖低重复性的传统组织形态学参数，如分级和组织类型，转向了一致性高、生物学信息丰富的TCGA分子分型，它揭示了肿瘤发生基因变化特征，展示了肿瘤更多生物学信息，意味着将疾病从宏观形态学转向了以分子特征为基础的微观分类体系。它使子宫内膜癌的可靠分类成为可能，将对临床工作带来全面深刻的变化，包括诊断、术前决策、补充治疗、预后、林奇综合征筛查。也使得临床上可以对组织学特征相同、分子特征不同的肿瘤，进行差异化管理^[81]。



6.1 整合诊断/分型

随着分子分型在临床的应用使得子宫内膜癌整合诊断/分型成为可能。2023版子宫内膜癌FIGO分期发生了较大的变更就是该观点的具体体现，新分期一个突出的特征是，强调“传统组织病理与分子分型进行整合诊断”对子宫内膜癌治疗和预后评估具有重要临床意义。临床病理特征与分子分型信息的整合可能为子宫内膜癌的诊断及预后评估提供了一个更合适的方式。比如整合诊断/分型不仅能将传统观念认为预后差的高级别G3子宫内膜样癌中，把具有POLE突变特征预后良好的患者区分出来，避免过度治疗；还能从低级别子宫内膜样癌中，将约5%属于P53突变型预后较差的患者区分出来，及时补充治疗改善预后^[82]。分子分型在临床应用中具有更客观、重复性强等特征，与传统的病理相结合，未来可用于探索选择辅助治疗，为子宫内膜癌患者个体化诊断及治疗提供新策略。因此，子宫内膜癌的术后病理报告中不但包括组织学分类、FIGO分级等内容，还应该增加分子分型、免疫特征分子的检测等内容。



6.2 手术方式选择

目前腹腔镜下全面分期手术是早期EC的最常用手术方式。2018年，美国学者开展的LACC研究提示早期宫颈癌腹腔镜手术复发率高，可能与气腹及举宫杯使用有关^[83]。在子宫内膜癌腹腔镜手术中，上述危险因素同样存在。因此，是否存在特定人群其预后受到手术方式的影响值得研究，近期有学者通过回顾性分析TCGA数据提出在EC患者中，存在POLE突变、MSI-H、同源重组修复通路突变，或MUC16突变者接受腹腔镜或开腹手术后预后相似，而TP53突变者接受腹腔镜手术后预后显著差于开腹手术，由此提示分子特征可对EC术式选择有指导作用^[84]。推测是由于高突变负荷特征的EC患者中，体内抗肿瘤免疫应答更强，可降低微创手术引起腹腔内肿瘤播散的风险；而在TP53突变、CTNNB1突变患者中，肿瘤侵袭性更强，因此，微创手术后复发风险显著提高。提示需要改变临床上子宫内膜癌大多数是在术后进行分子分型的现状，用术前活检做分子分型有助于选择合理的手术方式。有研究表明，活检标本和手术后大体标本的分子分型吻合度高于组织病理学诊断^[85]。



6.3保留生育功能治疗

有研究提示分子特征可影响早期EC患者保留生育功能治疗的疗效^[86]，57例患者按ProMisE分型：POLE超突变型（2例），dMMR型（9例），NSMP型（45例），P53突变型（1例），其中dMMR型患者接受孕激素保守治疗后缓解率显著低于NSMP型（44.4% vs. 82.2%， $P=0.018$ ）。另一项研究同样提示^[87]，dMMR型子宫内膜癌患者接受孕激素治疗后的预后不良，进一步支持上述研究结论。分子分型应作为保留生育功能治疗的重要参考，一是指导预后，认为P53突变型子宫内膜癌预后较差，进展风险高，不建议进行保育治疗；二是预测孕激素疗效，认为NSMP型患者是孕激素治疗的最佳获益人群，而dMMR型患者孕激素治疗反应较差^[86, 88-89]；三是指导治疗，POLE超突变型和dMMR型具有较高的肿瘤突变负荷，是免疫治疗获益的潜在人群。应建立临床病理及分子特征的整合决策体系，精准筛选保留生育功能治疗的目标人群，准确评估预后。



6.4 辅助治疗选择

传统的子宫内膜癌手术后补充治疗主要根据临床分期和组织病理学，一些患者接受放化疗等过度治疗，或者治疗不足导致复发或死亡，精准的分子分型能够改变术后辅助治疗模式^[90]。POLE超突变型预后最好，是显著独立预后因素，在2023年FIGO新分期中，按照2009分期是II期的患者，如果有POLE突变，则分期降为I期，不需辅助治疗且预后良好，该型是4种分型中“去治疗”（包括缩小手术范围、不做淋巴结切除、术后不需辅助放疗/化疗）的潜在人群^[91-92]。P53突变型子宫内膜癌包括了绝大多数传统意义上预后差的病理类型，包括浆液性癌、高级别内膜样癌和癌肉瘤^[55]。在术后需要辅助治疗的患者中，仅P53突变型患者在盆腔外放疗的基础上加用化疗可从中受益，而其他类型的患者加用化疗并不改善预后，P53突变状态可指导高危型患者是否化疗的临床决策^[93-94]。自2020年开始ESGO/ESTRO/ESP在《子宫内膜癌临床实践指南》中将分子分型纳入风险评估，并根据POLE超突变型及P53突变型调整风险分层和辅助治疗处理^[52]。



6.5 免疫及靶向治疗

近年来，在利用新型免疫疗法治疗的多种实体瘤中发现，生存获益与体细胞突变的高负荷具有相关性。POLE超突变型和dMMR型肿瘤突变负荷（TMB）较高，新抗原的数量显著增多，导致肿瘤细胞的免疫原性增强，使得机体对肿瘤的免疫能力也随之增强，从而更好地发挥程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1（PD-1/PD-L1）抑制剂的作用^[95]。分子分型提示，EC中存在可能从免疫治疗中获益的潜在人群，主要集中在dMMR型患者，采用PD-1/PD-L1抑制剂治疗的客观缓解率可以达到53%~57%，这无疑为无法使用传统治疗方法的患者带来了新的希望^[96]。但关于免疫检查点抑制剂治疗疗效相关生物标志物，如MSI-H、dMMR、高肿瘤突变负荷（High Tumor Mutation Burden, TMB-H）、PD-1或PD-L1表达、肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor Infiltrating Lymphocytes, TILs）等的有效性、检测和判定标准，以及免疫治疗与靶向药物或放化疗的联合治疗方案与适应人群，仍需要进一步深入研究。



五、临床特征、诊断

（一）临床特征

1. 病史

子宫内膜癌多见于绝经后妇女（70%）和围绝经期妇女（20%~25%），40~45岁以下妇女约占5%~10%。询问病史时应重视以下发病高危因素：初潮早、绝经晚者，无排卵型异常子宫出血、多囊卵巢综合征等生殖内分泌疾病患者，不孕、不育患者，肥胖、糖尿病、高血压等患者，卵巢颗粒细胞瘤、卵泡膜细胞瘤等功能性肿瘤患者，长期使用外源性雌激素者，特别是应用无孕激素对抗的雌激素替代治疗（ERT），或长期应用他莫昔芬（tamoxifen）者，有子宫内膜癌家族史、有乳腺癌、卵巢癌病史或多发癌、重复癌倾向者、林奇综合征者等。对有发病高危因素的女性应密切随访，对其应每年进行常规筛查。



2. 症状

有的子宫内膜癌早期患者可无任何临床症状，子宫内膜癌常见症状有：

（1）阴道流血

很多原因都可以引起阴道流血，但绝经后女性和年龄 ≥ 40 岁并且有高危因素者应该特别警惕子宫内膜癌。

绝经后阴道流血：大多数患者有绝经后阴道流血，绝经期越晚，发生子宫内膜癌的概率愈高。有症状的绝经后女性中约10%经活检证实存在内膜癌^[97-98]。有研究者将年龄 > 70 岁、糖尿病和未生育作为危险因素对年龄 ≥ 49 岁的阴道异常流血患者进行分析，发现有以上三种危险因素者，87%患有子宫内膜不典型增生或内膜癌，而三种危险因素均阴性的仅3%诊断为内膜不典型增生或者内膜癌^[99]。

围绝经期和40-45岁以下妇女阴道流血：主要表现为月经紊乱、血量增多或不规则阴道流血。



（2）阴道排液

阴道分泌物流出增多，可为浆液性或血性。

（3）其他症状

有宫腔积液或积脓可引起下腹或腰骶部疼痛。发生腹腔内转移时可出现与卵巢癌相似的症状，如腹痛、腹胀、盆腹腔包块等，这种情况多见于II型子宫内膜癌，由于II型内膜癌恶性程度高，较早发生盆腹腔的转移播散。还有晚期患者因癌肿扩散导致下肢肿痛、静脉血栓形成甚至消瘦、贫血和低热等恶液质表现。



3. 体征

(1) 全身检查：注意有无腹股沟或锁骨上淋巴结肿大、静脉血栓形成，有无肥胖、糖尿病、高血压以及其他重要脏器疾病。

(2) 妇科检查：排除阴道、子宫颈病变的出血，以及因炎性感染引起的排液。由于大部分子宫内膜癌为早期，往往缺乏特异性体征。早期妇科检查多正常，晚期可有子宫增大、附件肿物、宫旁增厚以及远处转移的相应体征。



（二）辅助检查

1. 子宫内膜活检

结合患者临床表现和辅助检查，高度怀疑子宫内膜病变时，应进行子宫内膜活检以明确诊断。子宫内膜活体组织病理学检查是确诊子宫内膜癌的“金标准”。病理诊断可以排除其他原因导致的阴道出血，子宫内膜活检方式包括诊断性刮宫术、Pipelle采样和宫腔镜检查活检等。

1.1 诊断性刮宫

诊断性刮宫是临床上最常用的子宫内膜活检的方式，也曾经是诊断内膜癌的金标准。当内膜癌应用临床分期（FIGO 1971）时，分段诊刮是首选的检查和诊断方法，颈管搔刮和探查宫腔大小，是分期过程中重要的步骤，但是随着手术病理分期取代了临床分期，分段诊刮不再是首选的检查方法。大多数的分段诊刮已经通过诊断性刮宫或内膜活检完成。GOG研究中，63%的标本来自子宫内膜活检，37%来自分段诊刮结果显示子宫内膜活检与分段诊刮在诊断具有良好一致性，内膜活检的准确率达91%~99%^[100-101]。分段诊刮更大的意义是判断宫颈是否存在病灶，为临床分期提供依据。但2009年FIGO分期已将II期定义改为“病变累及宫颈间质”，宫颈粘膜受累不再为II期，而常规的分段诊刮中，是无法取得宫颈间质肿瘤的标本的，因此无法据此得出分期。另外，既往研究显示，分段诊刮由于是盲取内膜，单独应用存在漏诊、标本污染、假阳性结果等问题，因此分段诊刮在子宫内膜癌的诊断中不再作为必需的推荐。



1.2 子宫内膜细胞学检查

宫颈细胞学检查不是诊断子宫内膜癌的方法，但有时会发现存在不正常的细胞学结果如AGUS（无明确意义的不典型腺细胞）、AIS（原位腺癌）而进一步检查发现子宫内膜癌。

子宫内膜细胞学检查（Endometrial Cytologic Test, ECT）首次报道于1955年，有操作简便、并发症少、费用低等优点。但由于巴氏涂片（Conventional Pap Smears, CPS）易受多种因素影响，阻碍了ECT在诊断方面的应用。随着子宫内膜细胞采集方式的改进和液基薄层细胞学（Liquid-based Cytology, LBC）制片技术的应用，使得ECT进一步发展。LBC能清除血液和黏液，均匀制片，筛选区域更小，应用LBC诊断EC的敏感性优于直接涂片技术。LBC使用“TYS算法”检测EC的临床能力与子宫内膜抽吸活检几乎相同^[102]，而其另一优点是即使长期保存后，标本中的DNA质量也可很好地保留。ECT是适用于子宫内膜疾病诊断的有效方法，但样本标准仍待明确。Nimura等^[103]提出非绝经患者子宫内膜LBC的样本标准为细胞簇 ≥ 10 个，子宫内膜细胞 ≥ 30 个/簇，绝经后患者标准为 ≥ 5 个细胞簇，可作为样本标准。

近年来，有两类比较高效的子宫内膜取样器可获取内膜细胞以筛查早期子宫内膜癌，一类是负压型，如Pipelle、Vabra抽吸器、Endocell子宫内膜采样器等；一类是毛刷型，如Li-brush、Tao Brush、SAP-1等。子宫内膜取样器简单、方便，可在门诊时使用，无需宫颈扩张，无需全麻，不仅可减轻患者不适、减少对患者创伤，而且避免了宫腔镜检查膨宫引起的子宫内膜癌扩散的担忧。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助检查

负压型子宫内膜取样器以“Pipelle”为代表，它是利用负压吸引原理，进行子宫内膜组织采集，其外鞘前端有一小孔，利用小孔搔刮子宫内膜，外拉抽芯后形成负压收集子宫内膜。由于其孔径比较小，便于进入宫颈，不仅操作简便也避免了扩张宫颈带来的疼痛。使用Pipelle子宫内膜采集器取样时，患者疼痛指数明显低于分段诊刮，也证明了其具有较好的耐受性，适宜门诊采样操作。有学者^[104]进行大样本研究显示，Pipelle对于诊断子宫内膜癌及其癌前病变是一种准确性及可行性均较高的方法。对于Pipelle的不足之处，有研究指出^[105]，在Pipelle诊断子宫内膜癌的漏诊率达17%，且在所有漏诊患者中，癌变范围占宫腔面积 $<50\%$ ，而在46%癌变范围 $>50\%$ 宫腔面积的患者中，Pipelle均能取材成功。另外，Pipelle对于内膜息肉及萎缩性内膜不易取材成功，对局限性病变存在欠缺。因此，对于Pipelle取材失败的病例，尤其是子宫内膜癌高危因素的病例，建议进行分段诊刮除外漏诊。另外，宫颈细胞学或pipelle活检材料的基因突变分析，可将EC诊断灵敏度从传统病理组织学的79%提高至96%^[106]，但即使是正常的子宫内膜组织也有促癌基因突变^[107]，因此ECT要成为独立诊断EC的方法还需进一步研究。

毛刷型宫腔刷其特殊的保护套结构可以避免标本被宫颈及阴道细胞或分泌物污染，且毛刷结构能够增加采样表面积，有效减少子宫内膜取材不满意的概率^[108]。如Li brush毛刷，具有高灵敏度（92.7%）和特异性（98.2%）^[109]。在进入宫腔前以驱动管将刷头完全覆盖，进入宫腔后将驱动管向末端抽出使前端刷毛竖立起来，旋转手柄以收集宫腔、宫底细胞，取出前再以驱动管将刷头完全覆盖以保护刷头。相较于负压型宫腔刷，患者的接受程度更高，能最大程度降低不适感。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助检查

近年来，子宫内膜细胞学检查在临床应用的推广和价值提高。除了得益于薄层液基细胞学（Liquid-Based Cytology, LBC）及液基制片技术的发展应用，使病理医师获得了更加清晰的细胞图像，提高了疾病的诊断准确性。另外，就是得益于人工智能（Artificial Intelligence, AI）图像识别用于细胞学辅助诊断，具有快速、持续、准确性高等优点，灵敏度与熟练的病理医师相当，特异度甚至更高，基于深度学习分析，可为资源有限的地区提供快速高效的病理诊断。以期对大规模人群快速、微创地分流，识别可疑患者进行进一步的刮宫等操作。

以pipelle为代表的子宫内膜抽吸管和子宫内膜刷技术在发达国家已广泛应用，特别是在日本和德国已有成熟的子宫内膜细胞学诊断标准，筛查已见成效。但细胞学方法的准确性与组织病理学检查仍有一定差距，特别是在我国临床细胞学资源有限的情况下，其临床应用仅在少数单位开展。我国自主研发的子宫内膜环状活检器，可以取到内膜腺体进行子宫内膜微量组织学检查，以提高其诊断准确性，值得推广。当前我国应该在子宫内膜细胞学和微量组织学研究基础上，统一取样和诊断标准，开展EC筛查示范。建立EC发病风险模型和探索分子生物学检测方法是今后提高筛检效能的研究方向。



1.3 宫腔镜检查

由于子宫内膜病变多灶性的特点，子宫内膜活检可能存在约10%的假阴性。如果临床高度怀疑子宫内膜癌，但子宫内膜活检未提示癌变时，应考虑行宫腔镜检查，以减少漏诊。宫腔镜诊断子宫内膜癌的优势首先是克服了诊断性刮宫的盲视性，在可视条件下进行操作，能更直观、更全面地了解宫腔内部情况，更准确地识别内膜病变，定位可疑病灶，很大程度上减少遗漏，提高检出率。国外一项荟萃分析纳入了65项关于宫腔镜诊断子宫内膜癌准确性的研究^[110]，其中共纳入了26346名女性（29%为绝经后女性），结果显示宫腔镜检测子宫内膜癌的总体灵敏度为86.4%，特异性为99.2%。近期的一项荟萃分析评估了在宫腔镜直视下进行子宫内膜活检与盲刮诊断子宫内膜病理的诊断准确性^[111]，共有1470名女性参与了研究，研究表明宫腔镜直视下子宫内膜活检比盲刮更准确地诊断子宫内膜病理。另外，宫腔镜检查时还可依据病灶外观初步定性及判断子宫颈管内是否有浸润，帮助子宫内膜癌分期，为临床决策提供参考依据。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助检查

尽管宫腔镜检查活检较传统诊断性刮宫有明显诊断准确性的优势，但是宫腔镜检查时所需的灌流介质及膨宫是否会造成子宫内膜癌细胞向腹腔扩散，一直存在争议^[112-114]。用于膨宫的高压气体或液体介质理论上可以促进恶性细胞扩散到腹腔，已经有研究均表明宫腔镜检查确实可能导致恶性子宫内膜细胞通过输卵管进入腹腔^[113]。特别是当压力到达100~150毫米汞柱之间时，癌细胞可通过宫颈和输卵管进入腹腔。有回顾性研究发现，使用宫腔镜联合诊刮时，患者腹腔内细胞学阳性率增加，是仅接受诊刮患者的3.88倍（RR=3.88）^[114]。有Meta分析总结了9项研究1515例子宫内膜癌患者，当用等渗氯化钠作为膨胀介质时，使用宫腔镜活检，病人腹水细胞学阳性发生率较高（OR 2.89）。宫腔镜检查引起的腹腔内细胞学阳性是否会对预后产生影响，目前还是存在争议。Biewenga等^[115]提出，宫腔镜检查与子宫内膜癌细胞腹腔播散并不相关，它并不影响FIGO I期子宫膜癌患者腹腔内癌细胞的存在，也不影响疾病进展，腹腔细胞学阳性只是暂时的结果，一段时间后随着进入腹腔的细胞死亡，腹腔细胞学将转为阴性。也有研究认为，腹腔细胞学阳性只在有子宫外转移的子宫内膜癌中有预后意义，对病变局限于宫体的子宫内膜癌患者的生存预后不产生影响。但同时也有研究表明，虽然从FIGO 2009年子宫内膜癌分期以来，腹水细胞学结果不再影响分期，但腹腔细胞学阳性与子宫内膜癌的预后是呈负相关。因此，目前缺乏关于宫腔镜检查对子宫内膜癌患者预后影响的大型、多中心、前瞻性研究。

宫腔镜用于子宫内膜的诊断，目前观点认为：在早期内膜癌患者进行宫腔镜手术是安全有效的，对于已明确诊断或辅助检查已高度怀疑子宫内膜癌者，应尽量避免宫腔镜检查。宫腔镜检查应主要针对于病灶较小的、易漏诊的病例，操作过程中尽量控制膨宫压力和操作时间，以对可疑病灶的定位活检为宜，操作轻柔，尽量避免大范围刮宫引起子宫收缩从而增加宫腔压力。



1.4 两种特殊情况的内膜活检诊断

保留生育的子宫内膜癌，作为一种需要特殊处理的内膜癌，2021年发布的ESGO-ESTRO-ESP^[116]指南中，对于这样的患者强调了首选宫腔镜活检，便于直接观察子宫内膜形态，并具有更高的准确性：我国的《早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识》也推荐宫腔镜直视下活检获取子宫内膜标本。

子宫内膜息肉恶变：宫腔镜检查及镜下内膜息肉摘除行病理学检查是诊断内膜息肉恶变的金标准。宫腔镜诊断子宫腔内恶性病变具有成本效益高的优势^[117]，可直视下观察宫腔形态、息肉的数量、大小、位置、形态、表面血管形状及分布状况，同时切除息肉进行组织病理学诊断，并对宫腔其余部位子宫内膜进行全面评估。



1.5 内膜活检适应证及注意事项

(1) 子宫内膜活检的适应证包括：绝经后或绝经前不规则阴道出血或血性分泌物，排除子宫颈病变者；无排卵性不孕症多年的患者；持续阴道排液者；影像学检查发现子宫内膜异常增厚或宫腔赘生物者。对一些能产生较高水平的雌激素的卵巢肿瘤患者，如颗粒细胞瘤等，也应行子宫内膜活检。

(2) 子宫内膜活检在子宫内膜癌的诊断中，仅能作为病理明确诊断，即使行宫腔镜检查，也无法正确判断是否存在宫颈管受累和肌层侵犯的程度，同时也无法判断子宫肌层来源的恶性肿瘤。

(3) 子宫内膜取样的病理报告应至少表明肿瘤的病理类型和分化程度。术前取样获得的组织标本和最终诊断标本，在分化程度上，只能达到中等程度的一致性，其中，中分化（G2）的一致性最低。



2. 影像学检查

过去的观点认为，一般内膜癌的患者术前没必要进行太多的影像学检查，因为多数内膜癌患者为早期，影像学对于治疗方式没有太大的影响。但是随着新的分期被使用，以及更多的个体化的治疗方式的开展，影像学检查成为子宫内膜诊断中非常重要的一部分、子宫内膜癌常用的影像学检查方法有超声检查、核磁共振、CT检查和PET-CT检查等。



2.1 妇科超声检查

经阴道超声（Transvaginal Sonography, TVS）创伤小、可重复，常作为子宫内膜癌的首选检查方法，但无特异性。子宫内膜癌的超声影像特征有局灶性增厚、子宫内膜边缘不规则、子宫内膜腔内有息肉样肿块等，其中子宫内膜厚度是预测是否存在内膜癌最佳方法。一般情况下，绝经后妇女子宫内膜厚度的临界值为4~5mm，随着内膜厚度的增加，子宫内膜癌的可能性随之增大。评估绝经前妇女子宫内膜厚度的最佳界限尚未统一，通常建议小于16mm^[118]。阴道超声测量子宫内膜厚度具有较高的阴性预测值，阴性结果可以排除内膜癌或者内膜增生，但当子宫内膜厚度>5mm，则无法判断是否存在病变，无法提供更多的信息。Dueholm等^[119]通过对950例绝经后子宫出血（Post Menopausal Bleeding, PMB）患者进行前瞻性研究证实，子宫内膜癌风险评分系统（Risk of Endometrial Cancer, REC）可识别或排除大多数子宫内膜癌。此REC评分系统包括TVS检查获得的与子宫内膜厚度、血管形态等相关的8个参数，及凝胶灌注超声（Gel Infusion Sonography, GIS）后子宫内膜的规则性。校准良好的REC评分系统可正确区分96%患者子宫内膜的良性或恶性病变，且加入GIS提高了评分系统的特异度。然而，部分女性由于肌瘤、腺肌症等解剖学原因无法准确判断子宫内膜厚度，单独应用TVS诊断子宫内膜癌存在一定局限性。同时，虽然TVS在确定子宫内膜增厚方面很有优势，但在评估子宫肌层浸润深度方面价值有限。据报道，TVS检测深部肌层浸润的敏感度、特异度、准确率分别为71%~85%、72%~90%、72%~84%^[120]。因此，TVS可以快速筛选出有内膜癌可能的患者，以方便选择下一步检查方式或治疗方案。



2.2 盆腔核磁共振检查

MRI具有良好的软组织对比分辨力，能清晰显示盆腔器官解剖结构及毗邻关系，显示内膜癌病灶大小、范围、肌层浸润深度及盆腔与腹主动脉旁淋巴结转移情况等，有助于肿瘤的识别和分期，被认为是术前子宫内膜癌分期评估的最佳影像学检查方法^[121]。MRI常规序列主要包括子宫轴位T1WI、斜轴位及矢状位T2WI。子宫内膜癌在T2WI序列上的信号低于正常子宫内膜，而稍高于子宫肌层。低信号结合带的连续与否是鉴别肿瘤是否侵犯肌层的重要征象。然而，由于肿瘤与子宫肌层对比度差，特别是当出现绝经后妇女子宫肌层变薄，以及结合带显示不清、肿瘤向子宫角延伸、较大肿瘤压迫肌层或存在子宫腺肌病等情况时，仅通过MRI常规序列判断肿瘤分期的准确性较低。近年来，MRI动态增强扫描（DCE-MRI）和DWI等fMRI序列在子宫内膜癌分期中的价值受到重视。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助检查

DCE-MRI有助于鉴别良恶性肿瘤病变，清晰显示微小肿瘤，且鉴别肌层浸润的能力强，避免因病变或其他因素使子宫肌层变薄引起的EC过度分期^[122]。同样DCE-MRI在预测肌层浸润和宫颈间质浸润方面也具有较好的性能，在评估子宫深肌层浸润方面，一项纳入11篇文献的Meta分析表明，DCE-MRI诊断子宫内膜癌的特异度高于T2WI，但敏感度相似^[123]；如果在T2WI的基础上增加DCE-MRI，预测肌层浸润和宫颈间质浸润的性能均有所增加，敏感性均大于0.8^[124]。DWI是一种对水分子布朗运动敏感的功能性成像技术，能反映病理生理状态人体组织内水分子交换的功能状况^[125]。由于癌细胞密集度程度明显大于正常组织，因此肿瘤内水分子在组织中扩散受限而表现为高信号，并可以在表观扩散系数（Apparent Diffusion Coefficient, ADC）图上进行定量测量。DWI的应用明显提高了MRI对子宫内膜癌肌层浸润深度的术前诊断准确性，特别是对造影剂禁忌的患者尤为适用。DWI和DCE-MRI对肌层浸润深度的诊断敏感度为92.3%和95.5%，特异度为92.3%和86.4%^[126]。因此ESUR指南推荐T2WI与DWI联合使用优于DWI或DCE-MRI单独使用^[127]。

MRI判断淋巴结转移主要是基于大小、形态及DWI序列的信号判断，若盆腔淋巴结的短轴直径大于8mm，主动脉旁淋巴结的短轴直径大于10mm则提示淋巴结增大，可能有淋巴结受累；其他形态学特征如圆形、针状边缘、类似于原发肿瘤的异常信号、或有坏死信号也提示可能有淋巴结转移；DWI序列上表现为弥散受限、ADC值偏低也提示可能有淋巴结转移的存在。但是，MRI评估淋巴结转移有一定的局限性。比如正常大小淋巴结的转移可能被忽视，反应性淋巴结肿大也不一定能可靠地与转移性淋巴结区分，淋巴结ADC值偏低也与正常淋巴结之间有重叠。



2.3CT

CT具有扫描范围广、速度快、图像密度分辨率高、在临床普及率高等优势，是临床影像学常用的检查方法。由于CT在软组织分辨力方面的局限性，难以区分子宫内膜与肌层、宫体与宫颈的界限，在评估EC微小肿瘤、肌层浸润深度及宫颈间质侵犯等方面具有一定的不足。限制了其在评估子宫内膜癌局部分期中的应用，但术前CT可广泛应用于评估淋巴结转移和远处扩散。Hardesty等^[128]回顾性分析了25例子宫内膜癌患者术前影像分期，结果发现，CT评估肌层浸润深度的水平（敏感度83%、特异度42%）低于MRI（敏感度92%、特异度90%），评估宫颈受累方面的能力也低于MRI。因此，CT主要用于晚期子宫内膜癌整体情况分期评估。CT可以在短时间内完成盆腹腔淋巴结、上腹部脏器、肺部的扫描，可明确有无转移病灶，尤其是对于特殊病理类型的子宫内膜癌，即使子宫局部早期，也易早期发生远处的转移，需进行上腹部CT扫描。

CT诊断盆腹腔淋巴结转移主要依靠淋巴结大小、形态及内部结构的变化，由于大部分的CT是以淋巴结短径作为是否转移的标准，诊断的敏感度和准确度存在较大差异。另外，CT增强需要注射含碘对比剂，对于含碘对比剂过敏的患者属于禁忌证，需要结合其它影像学检查作为替代检查方法。



2.4 PET-CT

PET-CT是一种利用放射性核素FDG的功能成像方式。FDG是一种葡萄糖类似物，被高代谢的细胞（如肿瘤细胞）摄取，随后通过PET成像检测。子宫内膜癌在¹⁸F-FDG PET-CT上通常表现为子宫腔内条状或团块状放射性浓聚灶，要注意的是部分良性病变有时也可表现为FDG的高摄取，出现假阳性，例如子宫内膜增生、子宫腺肌症、子宫内膜炎症或息肉等^[129]。另外，由于绝经期人群中无子宫内膜生理性摄取，未绝经组子宫内膜生理性摄取在月经各期有所不同，这就导致了PET-CT对于未绝经女性的原发病灶的诊断困难。在对子宫内膜肿瘤局部浸润等的判断上¹⁸F-FDG PET-CT有限的分辨率不能够准确的检测子宫内膜小灶性癌变、子宫肌层及宫颈间质浸润的程度，不如MRI对于原发病灶诊断的准确性高；在诊断子宫内膜癌伴盆腔或腹主动脉旁淋巴结转移方面，PET-CT的敏感性优于MRI，但两者特异性相似^[130]。这种低敏感度和高特异度使得PET-CT在诊断早期内膜癌淋巴结转移方面并不具备比MRI或者CT更多的优势。因此不建议推荐PET-CT作为子宫内膜癌首选的影像学诊断方法。但是在复发的患者当中，¹⁸F-FDG PET-CT显示出了比CT和MRI成像更好的准确度，在有症状和无症状子宫内膜癌患者中检测复发性疾病具有高敏感性（92%~100%）和特异性（88%~95%）^[131-132]。



2.5 PET/MRI

PET/MRI成像结合了PET和MRI成像的优点，既能够提供病灶摄取葡萄糖信息，又能够提供清晰的子宫细节解剖图像，可以同时评估EC的局部累及范围以及全身淋巴结、腹膜和骨骼转移情况。PET/MRI在提供代谢参数的同时也能够提供ADC值，一项研究结合SUV_{max}和ADC值探索PET/MRI在EC危险分层中的研究显示SUV_{max}/ADC_{min}的比值与肿瘤分级、FIGO分期、脉管受累、子宫肌层和宫颈间质浸润以及淋巴结转移密切相关，SUV_{max}/ADC_{min}比值越高，危险分层越高，SUV_{max}/ADC_{min}为 16.9×10^9 时，预测EC具有侵袭性的敏感性、特异性及准确性分别为：73%，81%及77%^[133-134]。PET/MRI因其高软组织分辨率，在肿瘤局部分期及预测转移性淋巴结方面明显优于PET/CT，其检测子宫肌层浸润的准确性分别为82%和46%，预测转移性淋巴结的敏感性为89%VS70%，特异性为92%VS91%^[135]。

尽管PET/MRI在EC术前危险分层明显优于其它影像学检查，但因其价格昂贵、扫描时间久，临床装备数量有限、不便于临床推广。目前大多数研究的样本量比较少，结果可能存在过拟合情况，有待进一步扩大样本量研究。另外，由于MRI对含气肺组织的小病灶检出率低，对于肺内磨玻璃结节及小实性结节的检测具有局限性、存在小病灶的漏诊可能，仍需要结合胸部CT检查进行补充。



3.血清肿瘤指标检测

目前尚没有已知敏感的肿瘤标志物用于EC的诊断和随访。血清中糖类抗原CA125被认为有助于监测临床治疗效果，人附睾蛋白（HE4）水平升高也有助于EC的诊断。子宫内膜癌浸润深肌层表明癌细胞的侵袭能力增加，病情进展且肌层血运丰富利于癌细胞获得营养支持，从而使其分泌于细胞表面的抗原CA125、CA199增多，术前血清CA125和CA199水平的升高可以作为预测子宫内膜癌肌层浸润深度及宫外扩散的指标。对于有子宫外病变的患者，CA125有助于监测临床治疗效果。值得注意的是，腹膜炎症或者放射损伤的患者，CA125可能会异常升高。而阴道孤立转移的患者CA125并不升高，因此在缺乏其他临床发现的时候，单纯CA125升高不能预测复发。HE4是一种人类附睾上皮中由乳清酸性蛋白基因编码的分泌型糖蛋白，近年来血清HE4也已被应用并作为子宫内膜癌早期筛查的指标，有研究证实子宫内膜癌血清及组织中HE4的表达量升高，而HE4在正常组织及良性肿瘤中几乎不表达。近期研究显示，HE4可作为子宫内膜癌预后的独立因素，其表达水平与子宫内膜癌病理特征有明显的相关性；HE4的高表达预示子宫内膜癌较差的预后^[136-137]。HE4评估子宫内膜癌患者淋巴转移的证据存在争议，有研究发现术前HE4水平和淋巴转移之间没有显著差异，而另一些研究报道，如果存在淋巴结转移，患者术前HE4水平显著升高。



六、分期、手术

（一）分期

国际妇产科联盟（FIGO）系统是目前最常用的子宫内膜癌分期系统。最早的FIGO分期发布于1950年，是基于临床评估（包括体格检查和分段诊刮术）的临床分期。1971年，FIGO更新临床分期，将I期根据子宫腔深度是否 $\leq 8\text{cm}$ 分为IA和IB期，对于各种原因无法进行手术分期、以放疗、化疗或内分泌治疗作为初始治疗的患者，目前仍采用此临床分期（FIGO 1971）。对于大多数子宫内膜癌患者，手术是其主要的治疗模式，1988年FIGO将子宫内膜癌的分期系统改为基于手术-病理评估结果的新体系，并于2009年进行了修订，强调了肿瘤的分期应该有病理学证据。相对于临床分期，手术-病理分期提供了更多与预后相关的信息，能更好地指导后续辅助治疗方案的选择^[138]。

基于回顾性资料，考虑到不同分类患者的预后，FIGO 2009分期系统简化了I、II期子宫内膜癌^[139]。IA期指的是肌层浸润 $< 50\%$ ，IB期指的是肌层浸润 $\geq 50\%$ 。II期仅包括宫颈间质受累的患者。病灶局限于子宫体或仅累及宫颈腺体（黏膜受累）而无宫颈间质受侵的患者不再被视为II期。考虑到腹主动脉旁区域淋巴结阳性的患者生存率更低，IIIC期被细分为IIIC1期（盆腔区域淋巴结转移）和IIIC2期（腹主动脉旁区域淋巴结转移）^[139]。另外，多项大样本病例对照研究结果认为，腹水细胞学阳性和腹腔或淋巴结的转移不相关，也没有足够的证据说明腹水细胞学阳性与复发风险和治疗效果有何关系，临床上对腹水细胞学阳性的处理也多采用随访观察的方法，腹水细胞学是否阳性并不影响后续治疗决策，腹水或腹腔冲洗液细胞学检查不再影响FIGO 2009分期，但FIGO和AJCC仍然建议收集腹腔冲洗液并记录结果^[140]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

分期

2023年FIGO再次修订了子宫内膜癌分期系统，相较于FIGO 2009分期，最大的变化是纳入了组织学类型、分化程度、淋巴脉管间隙浸润（Lymphovascular Space Invasion, LVSI）等病理学特征，将淋巴结转移大小、卵巢受累状况、盆腹腔受累状况等进行了明确区分，特别是引入了分子分型^[4]。FIGO 2023分期系统中，FIGO I/II期患者如分子分型为POLE mut则分期调整为IA期，如分子分型为P53abn累及子宫肌层则分期调整为IIC，并添加相应的下标说明^[141]。FIGO 2023新分期系统更加全面，更加精准提示预后，有利指导治疗，是一里程碑式的重大进步。但是，当前对新分期仍存较大争议，新分期变化太大，太复杂，临床应用和推广难度增大。一些病理参数缺乏统一的标准，有些分期变更也缺乏循证医学依据。NCCN指南截止到目前尚未采纳这一新分期。由于有关子宫内膜癌辅助治疗的研究大多基于FIGO 2009分期，本指南仍推荐FIGO 2009分期，同时列出2023新分期作为参考。



（二）手术

在确定病理诊断和临床判断子宫内膜癌累及范围的基础上，根据患者的年龄、有无生育要求、全身状况和有无合并症，综合评估，制定治疗方案，提倡多学科诊疗决策。

手术治疗是子宫内膜癌患者的首选初始治疗模式。除低危患者外，中高危患者手术治疗后应进行辅助治疗。对于晚期或伴有严重并发症、高龄等不能耐受手术的子宫内膜癌患者，初始治疗可以选择放射治疗和（或）系统治疗。有强烈生育要求且符合指征、无禁忌证者可给予保留生育功能的治疗。



1. 手术方式

子宫内膜癌手术首选腹腔镜或机器人辅助腹腔镜微创术式，亦可选用开腹手术或经阴道手术。随机对照临床试验研究、Cochrane数据库系统回顾研究和人群资料表明子宫内膜癌的微创手术比传统的开腹手术更有优势，不仅术后并发症少、住院时间短，且肿瘤学结局并未受到不良影响。手术医生应具备相应技能和资质。

在过去10年中，临床实践倾向于采用微创方法对早期子宫内膜癌患者进行全子宫切除术+双附件切除术和淋巴结评估^[142]。虽然手术可以通过多种方式进行（如腹腔镜、机器人、经阴道、传统开腹），但微创手术的切口感染、输血、静脉血栓栓塞等事件发生率较低，住院时间短，且不影响肿瘤学结局^[142-148]，对于病变明显局限于子宫的患者，推荐首选的标准手术途径仍是微创方式。

GOG-LAP2研究是一项III期随机临床试验，评估了腹腔镜在全面手术分期的应用效果^[147,149]。2616例临床分期为I-IIA期的患者以2:1的比例随机分配接受腹腔镜或开腹手术。LAP2研究结果显示，26%的患者因为视野不佳、癌症转移、出血、高龄或肥胖需中转开腹，两组晚期癌症的检出率无显著差异。然而，在切除盆腔和腹主动脉旁淋巴结方面观察到显著差异（腹腔镜未切除8%vs.开腹未切除4%， $P<0.0001$ ）^[150-151]。与开腹手术相比，腹腔镜手术术后不良事件显著较少，住院时间较短，术后生活质量高^[146]。腹腔镜手术的复发率为11.4%，而开腹手术的复发率为10.2%，两组患者的5年总生存率均为84.8%^[149]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

手术

LACE试验比较了760例I期子宫内膜癌患者的肿瘤学结局，这些患者被随机分配接受开腹全子宫切除术或腹腔镜全子宫切除术^[143]。中位随访时间4.5年，开腹手术组的无病生存率为81.3%，而腹腔镜手术组为81.6%，两组的复发率和总生存无显著差异。另一项比较腹腔镜和开腹手术的随机试验（n=283）报告，腹腔镜手术的住院时间较短，疼痛较轻，日常活动恢复较快^[152]。然而，在某些情况下如老年患者、子宫大的患者或某些转移癌患者仍需要行开腹手术^[147, 153]。

随着分子分型指导精准治疗理念的深入，有学者在子宫内膜癌患者的分子特征指导手术途径选择上进行了探索。有研究通过回顾性分析TCGA数据，发现EC患者中存在POLE超突变、MSI-H或同源重组修复通路突变者，以及MUC16突变者接受腹腔镜或开腹手术后预后相似，而TP53突变者接受腹腔镜手术后预后显著差于开腹手术^[154]，但该结论有待于前瞻性研究验证。

机器人手术是一种微创技术，由于其相对开腹手术的潜在优势，尤其是对于肥胖患者，已越来越多地用于早期子宫内膜癌的手术分期。前瞻性队列研究和回顾性研究提示，机器人手术的效果与腹腔镜手术相似，其围手术期结局与腹腔镜手术相当或更好^[155-160]。短期肿瘤学结局与其他手术方式相当，但远期结局仍在研究中。在部分患者如肥胖患者中，与腹腔镜手术相比，机器人手术中转开腹较少，而且应用于麻醉风险较高的患者也是安全可行的^[155-156]。美国妇科肿瘤学会（SGO）、美国妇科腹腔镜医师学会（AAGL）已经发布了关于机器人手术的指南^[161-162]。



2. 手术范围

全面分期手术是子宫内膜癌手术的基本要求，全子宫和双侧附件切除±盆腹腔淋巴结切除术是子宫内膜癌的标准术式。进腹探查前要求常规送检腹水或腹腔冲洗液，术中要求全面探查盆腹腔脏器和腹膜，可疑部位应取活检。

I期（肿瘤局限于子宫体）：全子宫双附件切除术±盆腔及腹主动脉旁淋巴结切除术，按全面分期要求施行手术。

II期（肿瘤累及宫颈）：术前由宫颈活检或者影像学检查提示宫颈间质受累者，首选全子宫切除术和盆腔±腹主动脉旁淋巴结切除术，亦可选用改良广泛性子宫切除术和盆腔±腹主动脉旁淋巴结切除术。术前疑为II期者与术后病理分期符合率仅为30%~40%。

III期和IV期（肿瘤超出子宫）：应强调综合治疗，有条件者施行子宫切除和肿瘤细胞减灭术。术中应全面探查，多处活检，术中冰冻病理切片检查以明确诊断，术中应尽可能切净肿瘤，为术后放疗、化疗创造条件。晚期患者也可考虑先期化疗和/或放疗和/或系统治疗后经过评估再选择手术治疗。

特殊类型（II型）子宫内膜癌：按照卵巢癌手术原则进行全面分期手术和肿瘤细胞减灭术，即使早期亦应常规进行网膜切除术或腹膜多点活检。



2.1 子宫切除

需行筋膜外子宫全切除术，应完整切除子宫及宫颈，不强调宫旁及阴道切除范围。术中剖视子宫，检查癌肿大小、部位、肌层浸润深度，根据肿瘤分化程度，肌层浸润深度（最好行冷冻病理检查确定）决定是否行盆腔及腹主动脉旁淋巴结切除。

2.2 附件切除

双侧附件切除是子宫内膜癌的标准术式要求，切除卵巢的优点在于去除可能发生的卵巢镜下转移、共存的卵巢癌，有效地防止后续发生卵巢恶性肿瘤、减少激素敏感性肿瘤的发生；缺点在于出现绝经后症状、骨质影响、心脑血管疾病发生率和死亡率增加和对代谢的影响。基于人群的大样本队列回顾性研究和meta分析显示是否保留卵巢不影响早期子宫内膜癌的预后^[163-164]。随访16年的数据显示I期高分化子宫内膜癌患者，保留卵巢与切除卵巢者相比，疾病特异性生存率相似，而前者的心血管疾病导致的累积死亡风险显著减低^[163]。符合以下指征者可以保留卵巢：年龄≤45岁，患者要求保留卵巢；IA期高分化子宫内膜样癌且无其他高危因素，卵巢无转移；无遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征及Lynch综合征家族史。保留卵巢者推荐术中切除双侧输卵管。



2.3 系统淋巴结切除术

子宫内膜癌患者淋巴结转移状态是FIGO分期的重要指标，可评估预后和指导辅助治疗。长期以来推荐对所有接受分期手术的患者进行系统的淋巴结切除术（即清扫和评估盆腔和腹主动脉旁区域淋巴结），该术式虽是准确分期的需要，但其治疗价值尚有争议。随着临床研究数据的积累，发现早期子宫内膜癌患者淋巴结转移率较低，不切除淋巴结也不影响患者生存，为避免过度治疗，越来越多专家建议采用前哨淋巴结活检这一更具选择性和个体化的淋巴结评估方式。

目前仅有回顾性研究提示子宫内膜癌患者可从系统淋巴结切除术获益^[165-167]，尚无随机对照研究证据支持^[168]。欧洲的两项随机临床试验表明，系统性淋巴结切除术虽然能识别淋巴结转移的患者，但并不能显著改善患者的生存结局^[169-170]。这两项著名随机对照试验的研究结果也因其各自设计上的不足受到一定的质疑，因此，关于系统淋巴结切除术能否为患者带来生存获益仍存在争议。

关于是否需行系统淋巴结切除术，临床实践中曾普遍应用Mayo标准进行判断，符合下列条件患者为淋巴结转移低风险：（1）肌层浸润小于50%；（2）肿瘤直径小于2cm；（3）组织学类型为高、中分化，不符合上述条件者可考虑行系统淋巴结切除术^[171-172]，但这些数据在取得最终病理诊断前难以准确评估，部分中心采用术中冰冻病理协助决策，如回报符合上述标准则避免行系统淋巴结切除术^[171]。此外是否需在盆腔淋巴结清扫的基础上补充行腹主动脉旁淋巴结清扫也一直存在争议。既往研究中，无盆腔淋巴结转移患者发生孤立腹主动脉旁淋巴结转移的风险不一^[140,171,174-175]。对于盆腔淋巴结阳性或有高危组织学特征的患者，腹主动脉旁淋巴结转移风险增加，可考虑行至肾血管水平的腹主动脉旁淋巴结切除术。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

手术

2020年ESGO-ESTRO-ESP指南及2022年ESMO指南均根据临床病理因素将患者进行风险分层，指南中推荐I期、低级别、无肌层浸润肿瘤无需行淋巴结切除术，也不需前哨淋巴结活检，I期、低危/中危组患者可用前哨淋巴结活检代替系统性淋巴结切除术，I~II期、高-中危/高危组患者推荐行系统性淋巴结切除术，III/IV期患者仅需切除肿大淋巴结，不需行系统性淋巴结切除。系统性淋巴结切除术范围包括盆腔和达肾血管水平的主动脉旁淋巴结，不推荐单独切除盆腔淋巴结，若术中发现盆腔淋巴结受累，不需再行系统性盆腔淋巴结切除术，只需切除肿大的盆腔淋巴结，但需行腹主动脉旁淋巴结切除术^[176-177]。

总之，淋巴结切除术可识别需要放疗和/或全身性辅助治疗的患者^[178]。部分患者可能无法从淋巴结切除术中获益，仅凭术前评估很难识别这些患者。本指南推荐对特定的子宫内膜癌患者进行盆腔淋巴结切除术，并对高危患者进行腹主动脉旁淋巴结切除术，对于病变局限于子宫的低危患者，首选前哨淋巴结活检替代系统淋巴结切除术，但对于高危患者仍首选系统性盆腹腔淋巴结切除术。



2.4前哨淋巴结示踪

由于并未发现早期子宫内膜癌淋巴结切除可以生存获益，且部分患者出现术后下肢淋巴水肿，前哨淋巴结（SLN）示踪活检已成为手术分期的一种首选方法，推荐对适宜的子宫内膜癌患者行SLN示踪活检替代系统淋巴结切除术。SLN示踪活检主要适用于子宫内膜癌早期，低中危患者，更适用于无法耐受常规腹膜后淋巴结切除术者。

对于术前评估无可疑转移且术中探查无宫外病灶的患者，可以考虑行SLN示踪以评估是否存在淋巴结转移。如果影像学或者术中发现患者有明显的远处转移，则没有必要为了分期而切除淋巴结，这并不会改变患者的分期以及术后辅助治疗方案^[179-180]。示踪剂经浅（1~3mm）、深（1~2cm）结合注射至宫颈部位后可进入起源于宫颈和宫体的淋巴管，进而引流至第一站前哨淋巴结^[181]。SLN示踪适合转移风险较低和/或无法耐受系统淋巴结切除术的患者。纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC）于2012年提出的SLN活检流程有效降低了假阴性率^[182]，目前这一流程作为标准被广泛沿用（见诊治原则部分前哨淋巴结活检术流程图）。无论SLN示踪结果如何，可疑转移或明显增大的淋巴结均应切除，由于SLN标示着肿瘤转移的首要淋巴通路，因此定位SLN增加了发现转移病灶的概率，如果SLN示踪失败，应进行该侧盆腔淋巴结清扫术。通过SLN示踪活检，患者可能能够避免系统淋巴结切除术的并发症，如淋巴漏、下肢淋巴水肿等。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

手术

研究表明，遵循上述SLN活检流程可以准确预测盆腔淋巴结转移，假阴性率低于5%^[183]。FIRES试验比较了SLN示踪和系统淋巴结切除术在子宫内膜癌分期手术中的应用效果，这也是迄今最大的多中心前瞻性研究（n=385）^[181]，结果显示，86%的患者成功示踪至少1枚SLN，灵敏度为97.2%（95%CI 85.0%~100%），阴性预测值为99.6%（95%CI 97.9%~100%）。一项纳入17项研究的系统综述显示，SLN的检出率为60%~100%，大型队列研究（样本量>100例）的检出率均高于80%，SLN示踪活检灵敏度为95%、阴性预测值达99%，假阴性率低于5%^[184]。另一项荟萃分析纳入了55项研究，共计4915例患者，SLN总检出率为81%，其中双侧盆腔SLN检出率为50%，主动脉旁SLN检出率为17%^[171]。此外有研究表明，SLN示踪活检联合系统淋巴结切除术可以检出更多淋巴结转移，SLN示踪与补充术后辅助治疗显著相关^[185]。

对于高危组织学类型（高级别子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤）的患者能否单独应用SLN示踪一直存在争议。近年来逐渐有研究结果表明，即便在这部分患者中，SLN示踪也表现出较高的诊断准确性，或可替代系统淋巴结切除^[186-188]。一项多中心前瞻性队列研究在中、高级别子宫内膜癌患者中对比了SLN示踪与系统淋巴结切除术的诊断准确性^[189]，SLN示踪成功识别出27例具有淋巴结转移灶患者中的26例，灵敏度达96%（95%CI，81%~100%）。近期发表的一项多中心回顾性研究还发现SLN示踪单独应用相比联合系统淋巴结切除术并不影响高危子宫内膜癌患者的预后^[190]。但本指南对高危患者推荐仍首选系统性淋巴结切除术，次选SLN。



2.5 SLN超分期

SLN超分期（即连续切片和免疫组织化学）可以检出常规组织病理未发现的淋巴结转移从而改变疾病分期并影响辅助治疗选择，研究表明，SLN超分期可使5%~15%患者的分期升级^[184,191-194]。近年来不断有研究强调了SLN超分期检测的潜在意义和影响。一项队列研究共纳入508例接受SLN示踪的患者，SLN超分期共检出23例常规病理漏诊的微转移病例^[195]。一项对304名术前评估为低危或中危子宫内膜癌患者开展的多中心研究表明，SLN活检和超分期检出转移性SLN的患者数量是系统淋巴结切除术的3倍^[196]。

SLN超分期检出的微转移与孤立肿瘤细胞（Isolated Tumor Cells, ITCs）合称低体积转移（Low Volume Metastasis, LVM），其临床意义和处理原则尚无定论^[191,193-194,197-199]。一项回顾性研究分析了844例接受SLN示踪活检的子宫内膜癌患者的临床数据^[200]，大多数检出ITCs、微转移和宏转移的患者接受了辅助化疗（分别为83%、81%和89%）。SLN阴性患者的3年无复发生存率为90%，ITCs及微转移患者均约为86%，仅SLN宏转移的患者3年无复发生存率显著降低（71%， $P<0.001$ ）。有研究探究了早期子宫内膜癌患者检出ITCs的临床价值。最近一项纳入519例患者的前瞻性研究比较了SLN宏转移、微转移和ITCs患者的结局，并将辅助治疗考虑在内^[201]。ITCs患者的3年无进展生存率显著高于SLN宏转移患者（95.5% vs. 58.5%），而与SLN阴性、微转移患者的3年无进展生存率相比无显著差异。31例检出ITCs的患者中只有1例复发（IB期癌肉瘤），对ITCs阳性患者行辅助治疗似乎不影响预后。基于目前文献数据，我们尚不清楚ITCs阳性患者是否能从辅助治疗中获益^[202]，仍需要更多前瞻性的预后研究进一步探索对这部分患者行术后辅助治疗的策略及影响。



2.6 意外发现子宫内膜癌和不完全手术后的处理

应根据术后病理和相关高危因素，选择治疗方案。

IA期低级别、IA期高级别无肌层浸润，LVSI（-），年龄<60岁的患者，不需要进一步治疗，进行随访观察。

IA期的其他患者、IB期、II期、特殊病理类型等患者，经影像学检查后子宫外病灶阴性者可直接给予辅助治疗，可疑或阳性者则需进行分期手术治疗；亦可直接选择分期手术。

≥III期者，可直接给予全身治疗±EBRT±VBT，再次评估后有条件者，可行肿瘤细胞减灭术。



七、风险分层、辅助治疗

（一）风险分层

根据手术病理分期、组织学类型、分化程度、淋巴血管间隙浸润（lympho-vascular Space Involvement, LVSI）、年龄等危险因素对子宫内膜癌患者进行风险分层管理。

1. 手术病理分期与病理

I期和II期子宫内膜癌的5年生存率分别为80%~90%和70%~80%，III期和IV期为分别为50%~60%和20%~30%^[203-204]。

子宫内膜癌主要病理类型为内膜样癌，分化程度是影响预后的独立危险因素^[205]。近年来，子宫内膜样癌分化采用二分法，即低级别（1级和2级）和高级别（3级），二分法重复性强且对预后的提示意义更大，已被国际妇科病理学家协会^[206]和WHO女性生殖肿瘤分类2020推荐^[207]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

风险分层

子宫非内膜样癌，包括浆液性癌（Uterine Serous Carcinoma, USC）、透明细胞癌、神经内分泌癌、未分化癌、去分化癌和癌肉瘤等少见特殊组织学类型，常分化较差，侵袭性较强，预后不良。约70%的USC和50%的透明细胞癌患者诊断时已经是III期或IV期，37%的USC患者即使不伴子宫肌层浸润，手术分期后确诊为III期或IV期^[208-209]。即使与高级别子宫内膜样癌相比，相同期别预后仍较差，一项SEER数据库1988—2001年统计显示，USC和透明细胞癌分别占有所有子宫内膜癌的10%和3%，它们分别占有所有死亡数的39%和8%。USC、透明细胞癌、G3内膜样癌的5年疾病特定生存率（DSS）分别为55%、68%、77%（ $P < 0.0001$ ），按分期统计，DSS差异依然显著，I~II期（74%、82%、86%， $P < 0.0001$ ），III-IV期（33%、40%、54%， $P < 0.0001$ ）^[210]。其余少见特殊组织学类型研究相对较少，癌肉瘤预后较USC、透明细胞癌及内膜样癌更差^[211-212]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

风险分层

一项回顾性研究显示对于病灶局限于内膜或息肉样突起的G3内膜样癌、USC及透明细胞癌患者，3年PFS率和OS率为94.9%和98.8%；辅助治疗对预后无显著影响^[213]。因此，对于此类患者，即使为预后不良的病理类型，由于病灶较为局限，预后相对较好。

GOG-99研究应用比例危险回归模型确定复发风险增加（5年为25%）的影响因素，年龄、尤其是LVSI亦是影响预后的因素^[214]。PORTEC-1研究多因素分析提示年龄 ≥ 60 岁的局部复发率（HR 3.2， $P=0.003$ ）和内膜癌特异性死亡率（HR 3.1， $P=0.02$ ）显著升高^[215]。综合PORTEC-1和PORTEC-2研究显示多因素分析提示即使包括年龄、肌层浸润深度、分化、治疗之内，广泛LVSI是最强的提示预后的独立风险因素，盆腔局部复发（HR 6.2，CI 2.4~16）、远处转移（HR 3.6，CI 1.9~6.8）、OS（HR 2.0，CI 1.3~3.1）^[216]，而对于广泛LVSI的定义，经PORTEC-1和PORTEC-2研究确定，当LVSI数目分别为0、1~3、 ≥ 4 个时，未经盆腔外照射患者5年盆腔淋巴结转移率分别为3.3%、6.7%（ $P=0.51$ ）和26.3%（ $P < 0.001$ ），丹麦妇科肿瘤数据库验证后获得相似结果；因此将LVSI数目 ≥ 4 个定义为临床意义显著的广泛脉管阳性^[217]。但值得注意的是，灶性LVSI与阴性相比，盆腔淋巴结转移率仍有一定升高，2022年美国放射肿瘤学会（American Society for Radiation Oncology, ASTRO）子宫内膜癌放射治疗指南将局灶LVSI定义为中危因素^[218]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

风险分层

美国妇科肿瘤学组（Gynecologic Oncology Group, GOG）和欧洲子宫内膜癌术后辅助放疗（Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer, PORTEC）研究组开展的研究以及欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）结合以上因素，确定不同的风险分组。

GOG研究组：低危患者为I期内膜样癌，无肌层浸润。高中危患者为年龄 ≥ 70 岁伴1个危险因素，年龄 ≥ 50 岁伴2个危险因素，年龄 ≥ 18 岁伴3个危险因素；危险因素：G2或G3，外1/3肌层浸润，LVSI。低中危患者为I期内膜样癌，非低危及高中危者。高危患者为II~III期内膜样癌和I~III期特殊病理类型子宫内膜癌。晚期/转移患者为IV期患者。

PORTEC研究组：低危患者为I期内膜样癌，任何年龄，G1/2，浸润 $< 1/2$ 。低中危患者为I期内膜样癌，G1/2，年龄 < 60 岁，浸润 $\geq 1/2$ 。高中危患者为I期内膜样癌，G1/2，年龄 ≥ 60 岁，浸润 $\geq 1/2$ 和/或LVSI；I期内膜样癌，G3，年龄 ≥ 60 岁，浸润 $< 1/2$ 。高危患者为I期内膜样癌，G3，浸润 $\geq 1/2$ 和/或LVSI；II~III期内膜样癌；I~III期特殊病理类型。晚期/转移患者为IV期患者。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

风险分层

欧洲妇科肿瘤学会（ESGO）/欧洲放射肿瘤学会（ESTRO）/欧洲病理学会（ESP）2020：低危患者为I期内膜样癌，低级别，浸润 $<1/2$ ，LVSI（-）。低中危患者为I期内膜样癌，低级别，浸润 $\geq 1/2$ ，LVSI（-）；内膜样癌，高级别，浸润 $<1/2$ ，LVSI（-）；IA期非内膜样癌无肌层浸润。高中危患者为I期内膜样癌+广泛LVSI，无论分化程度及浸润深度；内膜样癌，G3，浸润 $\geq 1/2$ ，无论LVSI；II期内膜样癌。高危患者为III~IVA期无残留病灶；I~IVA期非子宫内膜癌样癌伴肌层浸润，无残留。晚期/转移患者为III~IVA期伴残留病灶；IVB期。

综合以上证据，基于手术病理分期、组织学类型和分化程度作为主要风险分组标准，同时结合年龄、LVSI危险因素，中华医学会妇科肿瘤分会制定子宫内膜癌风险分层。低危患者：IA期，低级别，内膜样癌。中危患者：年龄 ≥ 60 岁或灶性LVSI（累及脉管数目为1~3个）的低危患者；IB期，低级别，内膜样癌；IA期，高级别，内膜样癌；IA期无肌层浸润的特殊病理类型。高中危患者：低危或中危患者伴广泛LVSI（累及脉管数目 ≥ 4 个）；IB期，高级别，内膜样癌；II期内膜样癌。高危患者：特殊病理类型伴肌层浸润；III期/IV期任意分化、任意病理类型。



2. 分子分型

子宫内膜癌的分子分型对于辅助治疗的指导意义在POLE突变型和P53异常型中更为明显，尤其是POLE突变型的高级别内膜样癌和P53异常型的低级别内膜样癌。有研究显示，按经典的风险分层，POLE突变型中33.4%既往被认定为高风险，P53异常型中7.2%被认定为低风险^[219]；因此基于分子分型对预后的提示意义，此部分患者存在过度治疗或治疗不足。目前，基于分子分型辅助治疗的前瞻性随机对照研究尚在进行中，本指南结合分子分型的风险分层为I-II期的POLE突变型按低危处理；肌层浸的P53异常型按中危处理；若伴肌层浸润，无论分期、分化程度，均按高危处理。FIGO 2023新分期将POLE突变和P53突变用于调整I~II期，其意义在于指导辅助治疗。



（二）辅助治疗

辅助治疗目前主要有放射治疗和化学治疗；放疗旨在实现盆腔局部控制，放射治疗根据技术方法分为体外照射和阴道近距离治疗（Vaginal Brachytherapy, VBT），VBT毒副作用较小。化疗可结合放疗应用，目的是为了预防远处转移，目前主要采用紫杉醇/卡铂方案化疗。

近期发表的子宫内膜癌辅助治疗相关随机对照研究多沿用经典的基于分期和病理组织学特点的风险分层。通过综合分析放疗和化疗相关临床研究，存在以下问题：（1）目前应用较广泛的是于2009年修订的FIGO分期，但既往多项研究是基于较旧的FIGO/AJCC分期系统的患者数据；（2）随着对危险因素的界定不同，即使是同一研究机构，不同研究风险标准不同；（3）放疗技术和化疗方案演进导致研究设计不同，难以得出一致性结论。本指南根据风险分层推荐辅助治疗。



1. 低危

低危子宫内膜癌复发风险低（ $\leq 5\%$ ），无辅助治疗的指征。一项欧洲多中心研究入组645例FIGO IA-IB期（肌层浸润 $< 50\%$ ）、G1~2子宫内膜样癌患者，分为手术联合VBT组或单纯手术治疗组，结果显示，两组患者总体复发率仅4%，且两组间的复发率及复发部位、肿瘤特异性生存率、总生存率等均无显著差异^[220]。然而，VBT组患者的泌尿生殖道症状发生率更高，低危型子宫内膜癌患者接受放疗的风险可能大于获益。基于以上研究证据，对低危型患者不推荐任何辅助治疗。



2. 中危

III期随机对照研究显示辅助放疗可减少伴某些危险因素患者的局部复发，改善PFS，但未改善OS。

PORTEC-1和GOG-99研究显示与单纯手术后观察相比，术后辅助性盆腔放疗可显著减少中危患者的局部复发，获益最大的为高-中危（High-intermediate Risk, HIR）患者。PORTEC-1和GOG-99研究HIR标准存在差异。两项研究均纳入的危险因素包括年龄、深部肌层浸润、分化程度较差。最初PORTEC研究未纳入LVSI作为危险因素分析，后续回顾性分析提示广泛LVSI增加复发风险^[216]。

GOG-99研究显示，HIR患者约占1/3，发生复发和死亡的比例占2/3，放疗可降低HIR患者约20%的2年累积复发率（26% vs. 6%，HR 0.42，95%CI 0.21~0.83），而对于低-中危（Low-intermediate Risk, LIR）患者仅降低4%复发率^[212]。PORTEC-1研究长期随访显示：与GOG-99研究相似，盆腔放疗显著降低HIR局部复发率（HR 3.31，95%CI 1.73~6.35，P=.0003），LIR获益较小^[221]。

鉴于多数复发为阴道复发，在PORTEC-2研究中，对于PORTEC-1研究定义的HIR患者，比较盆腔外照射和阴道近距离照射的有效性和毒性，10年生存数据证实了两组阴道复发控制率好（>96%），孤立的盆腔复发、远处转移和总生存两组相似^[222]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助治疗

亦有研究探索化疗能否减少高中危子宫内膜癌患者复发风险。GOG-249研究探索在高中危子宫内膜癌患者中，应用VBT序贯3周期紫杉醇/卡铂方案化疗（VBT/C）替代盆腔放疗对于RFS的影响。研究纳入高中危标准患者和/或II期或I-II期浆液性或透明细胞癌患者，其中89%患者行淋巴结切除且为阴性，浆液性癌和透明细胞癌患者约占20%。两组间5年阴道复发率相似，总体为2.5%，5年远处复发率相似，总体为18%；盆腔放疗组和VBT/C组的腹主动脉淋巴结或盆腔复发率分别为4%和9%（HR 0.47，95%CI 0.24~0.94）。5年RFS和OS无显著差异，亚组分析提示分期、是否淋巴结切除、组织学类型、体能评分等对RFS和OS无显著影响。VBT/C组的急性毒性更为常见和严重。未观察到两组在迟发性毒性的差异。研究结论为EBRT应作为所有病理类型的高危早期内膜癌患者的辅助治疗^[223]。但是，盆腔放疗组中约32%的浆液性癌、透明细胞癌及II期患者联合应用VBT，且3个周期化疗是否足以控制远处转移尚存争议。

PORTEC-1和PORTEC-2研究未纳入1998年FIGO1C期和G3子宫内膜癌患者（2009年FIGOIB期，G3）；因此，在深肌层浸润、G3者中单独使用辅助近距离照射仍存争议。PORTEC-2研究的10年随访数据显示，对于HIR患者，广泛LVSI与盆腔复发、远处转移、子宫内膜癌特异性死亡显著相关；EBRT可显著改善伴危险因素者的盆腔复发（ $P=0.004$ ）^[224]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助治疗

Aalders的随机研究纳入I期子宫内膜癌患者，显示与VBT相比，EBRT联合VBT显著减少阴道和盆腔复发，没有减少远处转移或改善生存，但对于深肌层浸润、G3者，VBT和EBRT联合VBT的死亡率分别为18.2%和27.5%^[225]。鉴于盆腔放疗局部控制率高，I期高危的子宫内膜样癌患者联合放疗未见明确获益；盆腔放疗应为该组患者的标准放射治疗模式。

目前尚无随机对照研究比较病变累及宫颈患者EBRT和EBRT联合VBT的疗效与安全性。一项Meta分析比较II期子宫内膜癌行术后辅助性EBRT±阴道近距离照射和单独行阴道近距离照射，结果显示与单独行阴道近距离照射相比，EBRT+阴道近距离照射显著降低局部复发率；两组OS相当^[226]。鉴于VBT不良反应相对较低，病变累及宫颈间质者和/或阴道切缘不足或阳性可考虑EBRT联合VBT^[227-229]。

尽管有研究显示对于高中危患者放疗联合化疗可能获益，但PORTEC-3研究纳入部分高中危患者，显示与单纯放疗相比，放化疗联合无额外获益。

基于以上研究证据，中危子宫内膜癌患者推荐首选辅助放疗（VBT）以减少复发，亦可观察。高中危子宫内膜癌患者EBRT±化疗。



3. 高危

高危患者多接受全身治疗，可与EBRT±阴道近距离照射联合应用；应根据局部和远处转移的风险确定是否进行联合治疗。

GOG-122研究评估病变累及子宫外患者辅助治疗的选择。研究纳入III期或IV期任意组织学类型的内膜癌，术后残留病灶不 $>2\text{cm}$ ，将其随机分入全腹放疗组和化疗组：7周期多柔比星（ $60\text{mg}/\text{m}^2$ ）和顺铂（ $50\text{mg}/\text{m}^2$ ）联合化疗，1周期顺铂；结果显示与全腹放疗组相比，化疗可改善PFS和OS，但是化疗组急性不良反应（如骨髓抑制、外周神经毒性）更重^[230]。GOG-122研究确定晚期患者全身化疗的意义。GOG-184研究评估强化化疗的效果，对比两种化疗方案（顺铂和多柔比星加[或不加]紫杉醇）联合肿瘤定向放疗，结果表明，经过3年的随访，与2种药物联合方案相比，3种药物联合方案并未改善生存，高强度化疗导致毒性更大^[231]。

无论接受单纯化疗还是放疗，晚期患者复发率均较高，GOG-122研究中两组复发率均超过50%。相关研究探索与单一辅助治疗相比，联合治疗（化疗和放疗）是否可能带来获益。ManGO ILIAD-III和NSGO-EC-9501/EORTC-55991研究汇总分析显示，与放疗相比，化疗联合放疗改善PFS，但OS未显著改善^[232]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助治疗

II期RTOG 9708单臂研究纳入46例的G2/3内膜样癌，肌层浸润 $>50\%$ ，宫颈间质浸润或局限于盆腔的子宫外病灶患者，评估放化疗联合（EBRT \pm VBT+放疗期间2周期顺铂；结束放疗后4周期紫杉醇/卡铂化疗）的安全性、毒性、复发及生存，结果显示：4年DFS率为81%，III期的4年DFS率为72%，4年OS率为85%，III期的4年OS率77%，IC期~IIB期无复发^[233]。随后，PORTEC-3和GOG-258研究采用RTOG 9708研究中的放化疗联合方案，对比单纯盆腔放疗和化疗的疗效和安全性。PORTEC-3研究显示对于III期和浆液性癌子宫内膜癌患者，CTR组较RT组可以明显改善生存。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助治疗

PORTEC-3研究比较686例子宫内膜癌患者（I期G3，深肌层浸润和/或LVSI，II期、III期子宫内膜样癌和I~III期浆液性、透明细胞癌患者）接受化疗联合EBRT（CTRTRT）或单独EBRT，若宫颈受累（间质、腺体或均受累），联合VBT。更新数据显示：中位随访72.6个月，CTRTRT组和EBRT组的5年OS分别为81.4%和76.1%（ $P=0.034$ ），5年无失败生存（FFS）分别为76.5%和69.1%（ $P=0.016$ ）。浆液性癌与预后不良显著相关，CTRTRT组和EBRT组的5年OS分别为71.4%和52.8%（HR 0.48， $P=0.037$ ），5年FFS分别为59.7%和47.9%（HR 0.32， $P=0.008$ ）。CTRTRT组可使III期患者的5年OS改善10%（78.5% vs. 68.5%，HR 0.63， $P=0.043$ ），FFS改善12.5%（70.9% vs. 58.4%，HR 0.61； $P=0.011$ ）。I~II期两组OS和FFS无明显差异。随访5年时，只报告了1例4级不良事件（肠梗阻），发生在CTRTRT组。两组报告的3级不良事件没有显著差异，最常见的3级不良事件是高血压。CTRTRT组发生2级及以上不良事件为76/201例（38%），RT组则为43/187例（23%）（ $P=0.002$ ）。感觉神经病变在CTRTRT组比RT组更常见，两组2级及以上感觉神经病变的发生率分别为6%和0。没有与治疗相关的死亡报告^[234]。研究结论为早期高危子宫内膜癌患者，CTRTRT组预后无明显获益，但毒副反应明显增加，单独放疗盆腔控制率高，应作为标准治疗，化疗不常规推荐；对于III期和浆液性癌子宫内膜癌患者，CTRTRT组较RT组可以明显改善生存，应权衡利弊后进行个体化选择。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助治疗

GOG-258研究纳入707例FIGO 2009 III期或IV期任意组织学类型、I~II期透明细胞癌/浆液性癌并腹水细胞学阳性、术后残留病灶不 >2 cm患者，结果显示，中位随访47个月，CTRT组和化疗组5年RFS分别为59%和58%（HR 0.90，90%CI 0.74~1.10， $P=0.20$ ），阴道复发率分别为2%:7%（HR 0.36，95%CI 0.16~0.82），盆腔和腹主动脉旁淋巴结复发率分别为11%和20%（HR 0.43，95%CI 0.28~0.66）；远处复发率为27%和21%（HR 1.36，95% CI 1.00~1.86）。CTRT组和化疗组的急性G3级及以上不良事件发生率分别为58%和63%，急性G4级及以上不良事件发生率分别为14%和30%。研究结论为CTRT组较化疗组未提高RFS，但单独化疗组盆腔和腹主动脉旁淋巴结复发率升高^[235]。更新的OS分析显示，中位随访112个月，与化疗相比，CTRT未改善OS（HR 1.05；95%CI 0.82~1.34），在所有亚组（分期、组织学类型、BMI、残留病灶、年龄）中，CTRT均未改善OS^[236]。

基于以上研究证据，推荐高危患者行化疗 \pm EBRT \pm VBT，但化疗联合放疗带来的获益和增加的毒性须与患者充分讨论。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助治疗

目前，对于子宫内膜癌分子分型指导辅助治疗的证据多来源于PORTEC系列研究的综合分析。

PORTEC-1/2研究和其他研究显示无论其他临床病理因素，POLE突变者预后良好^[237-238]。因此，I~II期的POLE突变患者为低危患者，辅助治疗无获益。

PORTEC-2研究长期分析显示，POLE突变型、NSMP型、dMMR型、P53异常型的10年DSS为100%、96.2%、84.8%、62.3%（ $P<0.001$ ）。广泛LVSI、P53异常和L1CAM过表达均与高复发率显著相关，若患者伴有以上风险因素，EBRT较VBT疗效更优^[224]。

PORTEC-1和PORTEC-2研究分析探索分子分型对放疗反应的预测，纳入PORTEC-1（ $n=484$ ）和PORTEC-2（ $n=396$ ）行分子分型者，中位随访11.3年，其中，POLE突变型者，无局部复发；dMMR型者，EBRT组（94.2%）、VBT组（94.2%）和观察组（90.3%）的局部无复发率相似（ $P=0.74$ ）；P53异常型者，与VBT组（64.3%）和观察组（72.2%）相比，EBRT组（96.9%）的局部无复发率显著改善（ $P=0.048$ ）；NSMP型者，与观察组（87.7%）相比，EBRT组（98.3%）和VBT组（96.2%）的局部无复发率显著改善（ $P<0.0001$ ）。研究结论为I期内膜样癌：POLE突变型可不进行放疗；dMMR型放疗获益度有限；与VBT和观察相比，EBRT可显著改善P53异常型的局部无复发率；VBT可作为NSMP型的选择，与EBRT疗效相似，均较观察显著改善局部无复发率^[239]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

辅助治疗

在PORTEC-3研究的分子分析中，P53异常型、POLE突变型、dMMR型和NSMP型患者中，放化疗组和放疗组的5年RFS分别为59%和36%；100%和97%；68%和76%；80%和68%，结果显示：P53异常型子宫内膜癌患者接受联合治疗可带来显著生存获益，而对于POLE突变者，两组基本无复发。dMMR型患者化疗无额外获益^[240]。

因此，推荐I~II期（局限于子宫或累及宫颈，无论LVSI或组织学类型）POLE突变的子宫内膜癌患者按低危管理，不进行辅助治疗。无肌层浸润的P53异常型患者，按中危管理，推荐VBT或观察；将局限于子宫且伴肌层浸润的P53异常型，无论有或无宫颈累及、LVSI或组织学类型，按高危管理，推荐放化疗联合。



八、晚期转移/复发子宫内膜癌

尽管接受了手术及辅助治疗，约有9%~20%的I~II期内膜癌患者出现复发。近80%的患者复发发生在初次治疗后的2年内。34%盆腔复发，43%盆腔外复发，23%同时存在盆腔和盆腔外复发^[241]。复发/转移性内膜癌患者的病情复杂，需要根据患者的身体情况、疾病进展程度、既往治疗史、病理和分子检查结果等情况，进行多学科协作，选择适宜的治疗方法。影响预后的重要因素包括复发部位、复发范围、病灶大小、既往治疗史（特别是放疗范围及剂量）、复发时间间隔、以及病理和分子特征等^[242]。



（一）局部复发转移的治疗

1. 手术治疗

在预期并发症可接受并且手术可达到无肉眼残留时，可考虑根治性手术，包括盆腔廓清术^[243-244]。当手术达到无残留病灶时，盆腔廓清术后5年总生存率（OS）为56%~70%；有残留病灶时，OS下降为20%或更低^[245-246]。肿瘤细胞减灭术在治疗复发性子宫内膜癌中的作用越来越受到重视。最近一项针对230名患者的多中心研究显示，手术后无残留病灶且手术切缘阴性的患者5年OS为66%，有残留病灶者OS为37%^[247]。姑息性手术可用于缓解症状（如出血、肠梗阻、肠痿）的治疗。

根治性手术术后辅助化疗是否可改善生存，在多个回顾性研究中的结果不一致。如果在经选择的、肿瘤完全切除且术后影像检查没有病灶残留的情况下，可以选择观察^[248-250]。术后如有残留建议更加积极采用全身治疗方式。



2. 放射治疗

虽然有回顾性研究显示手术完全切除复发灶可以改善患者生存，但由于大部分复发患者无法行根治性手术或者拒绝行盆腔廓清术，放疗作为根治性的局部治疗手段之一，在子宫内膜癌术后复发治疗中发挥了重要作用，特别对于复发部位既往没有接受过放疗或仅接受过阴道近距离放疗（VBT）的患者，可以进行局部根治性放疗。其中，阴道复发较为常见，PORTEC-1研究^[251]显示70%以上患者的局部复发位于阴道，Sorbe等^[252]研究发现阴道复发多位于阴道上2/3，单纯阴道复发患者预后较好，5年OS为50%~70%。PORTEC-1研究显示单纯阴道复发的患者接受治疗后85%完全缓解（CR），后续生存分析显示单纯阴道复发者接受挽救性治疗（77.1%为挽救性放疗）后的3年OS为73%，且外照射放疗（EBRT）+VBT较单纯EBRT可以降低二次复发风险。如阴道复发灶比较表浅，也可以进行单纯VBT或手术切除后VBT。如果存在阴道外受累或盆腔淋巴结转移，则预后较差，盆腔复发和远处转移者3年OS仅为8%和14%（ $P \leq 0.001$ ）。接受过术后放疗的患者很少出现野内复发，此类患者治疗仍存在争议，其中部分患者可接受再程放疗。Ling等^[253]的研究纳入22例子宫内膜癌术后局部区域复发接受再程放疗的患者，其中50%接受EBRT+VBT，50%接受单纯VBT，中位放疗剂量为64.5Gy，3年局部控制率、区域控制率、DFS和OS分别为65.8%、76.6%、40.8%和68.1%。Lee等的研究表明，再程放疗者接受的中位放疗剂量显著低于初次放疗者（66.5Gy vs. 74.4Gy， $P < 0.01$ ，局部失败率分别为39%（5/13）和4%（1/31），但差异未达到统计学意义（ $P = 0.1$ ）。整体而言，挽救性放疗安全性良好，出现3级以上晚期不良反应的发生率为0%~16.3%。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

晚期转移/复发子宫内膜癌

靶区勾画方面，对于既往术后无盆腔放疗史的盆腔复发者，放疗靶区可以参照术后辅助放疗的靶区范围。对于再次放疗者，应将放疗野局限于影像学可见病灶，靶区剂量设定也应兼顾对病灶的最大控制和正常组织最低风险。对盆腔外区域复发，如腹膜后、腹股沟、锁骨上、纵隔等淋巴结区域复发，不能根治性手术切除者可以行该复发区域放疗±全身治疗。对寡转移灶的局部治疗可以更为积极，可切除的寡转移灶，可以选择手术切除和/或局部放疗，或局部消融治疗，术后可以考虑全身治疗，对完整切除病灶且术后影像学检查未发现病灶者术后也可选择观察。寡转移灶不可切除者行全身治疗±局部治疗（局部放疗或局部消融治疗）。寡转移灶的局部放疗一般采用立体定向放射外科治疗（SRS）或立体定向体部放射治疗（SBRT）技术，在保护周围正常组织的基础上取得良好的局部控制。

总体来说，对于仅限于阴道或盆腔局部复发患者，如既往未接受过放疗，评估手术可以完全切除的复发灶，可以选择手术，术后EBRT±全身治疗，对术后有残留病灶者，术后可考虑放疗±全身治疗；也可以不选择手术，直接行放疗±全身治疗，如果评估不能完全切除，建议首选放疗±全身治疗。如既往接受过放疗，更倾向选择手术或进行全身治疗，再程放疗需谨慎评估。



（二）转移的系统治疗

转移的系统治疗包括化学治疗、靶向治疗、免疫治疗及内分泌治疗等。

1. 化疗/靶向治疗

化疗是复发、转移性子宫内膜癌全身治疗的主要手段。铂类、蒽环类和紫杉醇类药物是最常用的化疗药物。靶向治疗目前常用的为贝伐珠单抗，但是贝伐珠单抗在子宫内膜癌治疗方面缺乏高质量临床研究。如果可以耐受，联合化疗仍是复发、转移患者一线首选治疗方案。紫杉醇+卡铂方案是目前首选的一线方案，治疗的客观缓解率（ORR）为52%~62%，中位无进展生存期（mPFS）为13~15个月、中位总生存期（mOS）为25~37个月^[254-256]。如果联合用药有禁忌，可选择紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、顺铂、卡铂、脂质体多柔比星、托泊替康、多西他赛等治疗，单药治疗的反应率在22%~40%^[257-258]。

在紫杉醇临床广泛应用之前，多柔比星+顺铂是经典的化疗方案。多柔比星+顺铂的双药联合方案相较于多柔比星单药治疗，ORR（42% vs. 17%）和mPFS（8个月 vs. 7个月）有显著性改善，但是两者mOS无明显差异（9个月 vs. 7个月）^[259]。一项III期随机对照研究GOG177^[260]比较了三药联合方案（紫杉醇+多柔比星+顺铂）与双药方案（多柔比星+顺铂）的疗效。相比双药方案，三药治疗虽然有更好的疗效，但是不良反应严重，包括神经毒性和老年患者的心脏毒性，因此并没有被广泛应用。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

晚期转移/复发子宫内膜癌

由于多柔比星的心脏毒性，紫杉醇逐渐用于一线化疗。一项随机开放标签的非劣效性研究（GOG209）^[254]，比较紫杉醇（175mg/m²）+卡铂（AUC6）与多柔比星（45mg/m²，D1）+顺铂（50mg/m²，D1）+紫杉醇（160mg/m²，D2）的疗效。在三药治疗组D3~D12使用非格司亭（5μg/kg）支持治疗。两组ORR均为52%，mPFS分别为13个月 vs. 14个月，mOS为37个月 vs. 41个月。研究显示紫杉醇+卡铂化疗与三药化疗疗效相当，但是副反应明显减少，所以目前紫杉醇+卡铂方案被列为一线首选方案。使用紫杉醇禁忌的患者可以选用多西他赛+卡铂治疗^[261]。

多项II期研究显示，在紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗方案在一线治疗中的ORR为73%~82.8%，mPFS为13.7~20个月，mOS为40~58个月^[262-264]。尽管MITO-END-2研究^[264]显示，紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗方案相比紫杉醇+卡铂化疗并未提高PFS，但是初步数据显示三药治疗组相比两药治疗，患者6个月的疾病控制率（DCR）由70.4%提高到90.7%，提示贝伐珠单抗联合化疗可能使疗效进一步改善。另一项研究GOG-86P显示^[265]，紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗与GOG209的紫杉醇+卡铂历史数据相比，两组PFS无明显差异，但是OS三药组有明显增加。GOG-86P研究有关分子标志物探索性分析^[266]显示，TP53突变型患者，紫杉醇/伊沙匹隆+卡铂+贝伐珠单抗方案相比紫杉醇+卡铂+替西罗莫司改善了PFS（HR 0.48，95%CI 0.31~0.75）和OS（HR 0.61，95%CI 0.38~0.98）；而TP53野生型患者两组PFS和OS无差异，提示贝伐珠单抗加入以铂为基础的联合化疗中，对TP53有突变的患者可能更为有利。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

晚期转移/复发子宫内膜癌

推荐贝伐珠单抗联合化疗治疗持续性或复发性子宫内膜癌患者（单药3类推荐；联合用药2B类推荐），对于TP53突变的晚期或复发性子宫内膜癌患者给予优先推荐（2A类推荐）。

复发、转移患者一线治疗失败后，二线治疗疗效欠佳，目前无标准的治疗方案。基于卵巢癌的治疗理论，一项多中心回顾性队列研究^[267]发现，二线治疗使用以铂为基础的化疗，ORR在无铂间期>12个月和<6个月的患者中，分别为61%和25%。因此对于无铂间期>12个月的患者，采用以铂为基础的化疗是合理的。

用于一线治疗的单药均可用于二线或后线治疗，然而ORR仅4-27%^[242,268-269]。紫杉醇是有效率相对高的单药，然而神经毒性可能会限制其应用。虽然可使用多西他赛替代紫杉醇，但是多西他赛单药周疗的ORR偏低，仅7.7%^[270]。脂质体多柔比星与多柔比星相比心脏毒性明显减少，因此应用更为广泛，其ORR为9.5%^[271]。

II期临床研究^[272]显示，在既往接受过一次或二次化疗后的持续性或复发性子宫内膜癌患者中，贝伐珠单抗单药15mg/kg可以获得13.5%的ORR，mPFS是4.2个月，mOS是10.5个月，与其它二线的单药化疗疗效相近。

PTEN功能缺失和PI3K/AKT/mTOR信号通路异常在子宫内膜癌比较常见^[273-275]。一项II期临床研究^[276]中，mTOR抑制剂替西罗莫司用于治疗54例复发转移子宫内膜癌。在既往无化疗组，ORR为14%，中位缓解持续时间（mDOR）为5.1个月；既往有化疗组，ORR为4%，mDOR为4.3个月，并未看到疗效与PTEN状态的相关性。在紫杉醇+卡铂的基础上联合替西罗莫司，并未显示比紫杉醇+卡铂更好的疗效^[265]。



2. 免疫治疗

免疫检查点抑制剂在治疗复发/转移性子宫内膜癌中取得显著疗效，子宫内膜癌被公认为免疫治疗的热肿瘤。既往主要用于复发/转移性子宫内膜癌的二线及以上治疗。目前用于临床的免疫检查点抑制剂主要是PD-1/PD-L1抑制剂，可联合或单药使用。单药应用需要以生物标志物来指导，这些生物标志物包括微卫星不稳定性高（MSI-H）/错配修复缺陷（dMMR）（子宫内膜癌中约占30%^[277]），和高肿瘤突变负荷（TMB-H）（子宫内膜癌中约占19.7%^[278]）。

MSI-H/dMMR是PD-1/PD-L1抑制剂（帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、多塔利单抗、阿维鲁单抗）单药用于二线治疗复发/晚期子宫内膜癌的前提条件；此外，如果肿瘤组织中存在TMB-H，也可单药使用帕博利珠单抗。国产PD-1抑制剂（替雷利珠单抗、斯鲁利单抗、普特利单抗）及PD-L1抑制剂恩沃利单抗获批MSI-H/dMMR泛瘤肿适应证，同样可用于子宫内膜癌治疗。

II期Keynote-158研究显示，帕博利珠单抗（200mg，Q3W，iv）用于前线治疗失败的复发/晚期MSI-H/dMMR型子宫内膜癌患者（79例）ORR达48%，3~4年的OS率稳定在60%^[279]，治疗TMB-H型（ ≥ 10 突变/兆碱基，mut/Mb）（15例）ORR达46.7%，治疗非TMB-H型（67例），ORR仅有6%^[280]。

其他PD-1抑制剂，如纳武利尤单抗，多塔利单抗可用于前线治疗失败的复发/晚期MSI-H/dMMR型子宫内膜癌患者的治疗，ORR为36%~42.3%^[281-282]。PD-L1抑制剂阿维鲁单抗治疗这一人群的ORR也达到26.7%^[283]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

晚期转移/复发子宫内膜癌

对既往治疗失败的晚期/复发伴MSI-H/dMMR的妇科肿瘤患者推荐使用帕博利珠单抗（2A类）、恩沃利单抗（2B类）、替雷利珠单抗（2B类）、斯鲁利单抗（2B类）及普特利单抗单药治疗（2B类）。对既往治疗失败的晚期/复发伴TMB-H的妇科肿瘤患者推荐使用帕博利珠单抗单药治疗（2B类）。对既往治疗失败的晚期/复发性伴MSI-H/dMMR的子宫内膜癌患者推荐使用帕博利珠单抗单药治疗（2A类）、纳武利尤单抗单药治疗（2B类）、度伐利尤单抗单药治疗（2B类）。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

晚期转移/复发子宫内膜癌

对于不具有MSI-H或TMB-H的子宫内膜癌患者，PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物可以使患者获益。抗血管生成药物可促进肿瘤组织内血管正常化，缓解肿瘤内缺氧环境，促进免疫效应细胞浸润和激活，增强抗肿瘤免疫效应^[284]。II期Keynote-146研究显示，帕博利珠单抗（200mg，Q3W，iv）+仑伐替尼方案（20mg，QD，po）用于前线治疗失败的复发/晚期子宫内膜癌患者的治疗，不仅在MSI-H/dMMR型子宫内膜癌患者中（11例）ORR达63.6%，DCR达90.9%，mPFS达18.9个月，在微卫星稳定（MSS）型子宫内膜癌（94例）中也获得较好疗效（ORR为37.2%，DCR为84.0%，mPFS为7.4个月，mOS为16.4个月）^[285]。多中心、开放、随机的III期Keynote-775研究在此基础上进一步比较了帕博利珠单抗+仑伐替尼与非铂单药（紫杉醇周疗或多柔比星）治疗一线含铂化疗失败的复发/晚期子宫内膜癌。结果显示，无论是否存在MSI-H/dMMR，帕博利珠单抗+仑伐替尼均显示出优于化疗的疗效。在错配修复无缺陷（pMMR）的患者中，两组ORR（30.3% vs. 15.1%），mPFS（6.6个月 vs. 3.8个月）和mOS（17.4个月 vs. 12个月），帕博利珠单抗+仑伐替尼均显著优于化疗^[286]。帕博利珠单抗+仑伐替尼也因此获批用于既往有含铂化疗史的非MSI-H/dMMR的复发/晚期内膜癌患者的治疗。我国研究者开展的一项II期单臂研究中，评估了含铂化疗后进展的子宫内膜癌患者使用信迪利单抗+安罗替尼治疗的疗效，pMMR患者（14例）ORR为57.1%，超过12个月的PFS率为34.1%^[287]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

晚期转移/复发子宫内膜癌

一项国内II期研究共入组21例既往至少一线晚期/复发性子宫内膜癌患者应用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗，中位随访13.5个月，ORR为47.6%，中位PFS时间为11.8个月。

另外一项国内II期研究共入组23例既往至少一线含铂化疗晚期/复发性子宫内膜癌患者应用安罗替尼联合信迪利单抗治疗，中位随访15.4个月，ORR为73.9%；其中，MSS/pMMR者的ORR为57.1%，MSI-H/dMMR者的ORR为100%；中位PFS时间尚未达到。

推荐帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于既往治疗失败的MSS/pMMR晚期/复发性子宫内膜癌患者（1类）。推荐卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼、信迪利单抗联合安罗替尼用于既往治疗失败的MSS/pMMR晚期/复发性子宫内膜癌患者（3类）。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

晚期转移/复发子宫内膜癌

近年来，越来越多的临床研究提示免疫检查点抑制剂联合化疗有望成为用于晚期转移、复发子宫内膜癌患者的一线治疗的标准方案。

在紫杉醇+卡铂的基础上联合免疫治疗（PD-1抑制剂）被证实与化疗相比可以改善患者生存。III期双盲随机对照Keynote-868/NRG-GY018研究^[288]，在III期-IVA期有可测量病灶、IVB期或复发子宫内膜癌患者中，以紫杉醇+卡铂作为对照组，探索帕博利珠单抗（200mg，Q3W，iv）+紫杉醇+卡铂6周期，此后帕博利珠单抗（400mg，Q6W，iv）维持14周期，作为一线系统治疗方案的疗效是否更优。结果显示，无论dMMR型还是pMMR型子宫内膜癌患者，加入帕博利珠单抗后患者mPFS均显著延长（dMMR型，HR 0.3，95%CI 0.19~0.48，P<0.001；pMMR型，HR 0.54，95%CI 0.41~0.71，P<0.001）。另一项III期双盲随机对照研究RUBY^[289]显示，作为初次复发/III-IV期子宫内膜癌的一线治疗，多塔利单抗（500mg）+紫杉醇+卡铂6疗程，此后多塔利单抗（1000mg，每6周1次）维持至3年或进展，相比紫杉醇+卡铂，可显著延长dMMR/MSI-H人群24个月PFS率（61.4% vs. 15.7%）（HR 0.28，95%CI 0.16~0.50）。在总体人群中，化疗联合多塔利单抗后，24个月PFS率也有显著提高（36.1% vs. 18.1%）（HR 0.64，95%CI 0.51~0.80）。由于随访时间有限，OS数据尚不成熟，但无论dMMR/MSI-H组还是总体人群，均可以看到OS的获益趋势。

推荐帕博利珠单抗、多塔利单抗联合化疗（卡铂和紫杉醇）用于晚期/复发性子宫内膜癌患者的一线治疗（1类）。

更多免疫检查点抑制剂联合治疗的临床试验正在进行中，包括联合化疗、PARP抑制剂、放疗，以及不同机制的免疫检查点抑制剂联合应用等。



3. 内分泌治疗

内分泌治疗对分化良好，ER表达阳性的复发/晚期子宫内膜样腺癌有一定疗效。早期小样本量的研究数据表明既往无化疗史的患者，孕激素单药治疗的ORR为19%~27%^[290-292]，选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬单药治疗的ORR为10%~20%^[293-294]，孕激素与他莫昔芬交替应用的ORR为20%~32%^[292,295]。尚无III期随机对照研究证实两药交替治疗优于单药治疗。在GOG119研究中发现与ER α 阴性的患者相比，ER α 阳性患者使用孕激素与他莫昔芬交替治疗有更高的ORR（47% vs. 26%）^[296]。芳香化酶抑制剂（来曲唑、阿那曲唑，依西美坦）在ER和或PR阳性的复发/晚期子宫内膜癌患者中的ORR为7%~10%，mPFS为3.2~3.9个月，mOS为8.8~13.9个月^[297-299]。选择性雌激素受体降解剂氟维司群在治疗ER和或PR阳性复发/晚期子宫内膜癌患者的ORR为11.4%~16%，mPFS为2.3~10个月^[300-301]。而无论是芳香化酶抑制剂还是氟维司群，ER表达阴性患者的疗效似乎更差^[297,301]。内分泌治疗虽然有效率有限，但不良反应轻微，患者耐受良好。目前靶向药物与内分泌治疗联合应用以期提高疗效是研究的热点。

PI3K/AKT/mTOR通路和雌激素有相互作用，一项II期研究^[302]显示，具有PTEN或PIK3CA突变的雌激素受体阳性的复发/晚期子宫内膜样癌患者中，依维莫司联合来曲唑获得了31%的ORR。GOG3007研究^[303]显示依维莫司+来曲唑在晚期、持续性或复发性子宫内膜癌患者中的ORR为22%，mPFS为6个月，出现疾病缓解的患者其病理诊断均为子宫内膜样癌。研究还发现在既往无化疗史患者中，ORR可达到47%，mPFS达28个月，而既往有化疗史的患者mPFS仅4个月。因此依维莫司+来曲唑在既往无化疗史的复发/晚期子宫内膜癌患者中的疗效值得进一步探索。阿贝西利

（Abemaciclib）是细胞周期蛋白依赖性激酶CDK4/6抑制剂，在乳腺癌的治疗中已证实可以逆转内分泌抵抗，与抗雌激素药物具有协同作用。在阿贝西利联合来曲唑治疗复发/晚期子宫内膜癌的单臂II期研究中，ORR为30%，6个月的PFS率为55.6%，mPFS为9.1个月，mDOR为7.4个月^[304]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

晚期转移/复发子宫内膜癌

推荐晚期转移/复发的ER/PR阳性、低级别子宫内膜样腺癌，且肿瘤病灶小、生长缓慢者可首选毒性较小的内分泌治疗。若治疗失败，后续更换为化疗、靶向治疗和或免疫治疗。虽为低级别内膜样癌，但肿瘤生长迅速、体积较大者；高级别内膜样癌；特殊病理类型子宫内膜癌复发者首选化疗±靶向治疗和或免疫治疗。



九、特殊类型子宫内膜癌

（一）概述

特殊类型子宫内膜癌包括子宫浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤、未分化/去分化癌、混合性癌、中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌；与子宫内膜样癌使用相同的FIGO/AJCC分期系统。它们是更具侵袭性的恶性上皮性肿瘤，即使宫腔内病灶较小，甚至局限于子宫内膜，也易出现宫外转移。特殊类型子宫内膜癌发现时，多已伴深肌层浸润、脉管内癌栓、淋巴转移及宫外转移；预后差，即使是早期癌，5年生存率也只有30%~50%。特殊病理类型均认为是高级别肿瘤，预后差，不推荐保留生育能力的治疗。



（二）病理

子宫浆液性癌占子宫内膜癌的10%左右，在子宫内膜癌相关死亡病例中占40%。大体常可见子宫肌层和/或宫颈浸润，镜下具有弥漫的、显著的核异型性，在萎缩的子宫内膜背景或子宫内膜息肉里呈现特征性的乳头状或腺样生长方式^[305]；其早期病变是浆液性子宫内膜上皮内癌（SEIC）^[306]；可能与胚系和体细胞BRCA突变有关，绝大多数肿瘤存在TP53突变，免疫组化可见P53突变型表达，ERBB2（HER2）扩增存在于30%病例中，通常分布不均匀^[305]。子宫透明细胞癌少见；细胞组成具有多形性，可以是多角型、立方型、扁平或鞋钉样细胞，胞浆透明或嗜酸，排列形式多样，呈现乳头状、管腺型和/或实性结构；癌肉瘤占有所有子宫恶性肿瘤的5%，是一种由高级别癌和肉瘤成分组成的双相性肿瘤，癌和肉瘤成分中存在相似的遗传学改变，目前公认的观点是肉瘤的细胞成分起源于上皮性癌的转变（上皮-间充质转化），并非真正的子宫肉瘤，因此目前归为上皮性癌。未分化癌不常见，占子宫内膜癌的2%，是无明确谱系分化的恶性上皮性肿瘤，去分化癌是未分化癌与低级别癌（典型为FIGO1、2级的宫内膜样癌）共存而组成，二者有共同克隆性，表明是从分化癌中去分化而产生^[305]。WHO2020新增加的4种类型：中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌以及胃肠型黏液性癌，均有各自的组织学特征，预后不良。



（三）分子分型

子宫内膜浆液性癌和癌肉瘤常见的分子特征是TP53突变，在TCGA分型中属于高拷贝数亚型；对子宫内膜透明细胞癌的分子特征目前了解甚少，没有特异性的分子图谱，肿瘤细胞亚群显示出分子学的异质性^[305]。有研究表明，透明细胞癌其中一部分肿瘤在分子分型上类似于子宫内膜样癌，另一部分与子宫浆液性癌重叠，第三部分在分子上有两组共同特征，而其余部分则为透明细胞癌特有^[307]。癌肉瘤大多数病例（90%）存在TP53突变，未分化/去分化癌主要的分子特征除了TP53突变以外，1/2~2/3的去分化癌和1/2的未分化癌存在错配修复基因缺陷（dMMR）和微卫星不稳定（MSI-H），这种肿瘤可能与Lynch综合征相关；涉及SWI-SNF蛋白复合体的突变失活与大约2/3的去分化癌及1/2的未分化癌相关^[305]。在对1357例子宫内膜癌回顾性的分析表明：TP53突变者在子宫浆液性癌中占91.4%，在癌肉瘤中占88.1%，未分化/去分化癌中占43.8%，透明细胞癌中占36.8%；未分化/去分化癌中错配修复基因缺陷（dMMR）者占43.8%，而透明细胞癌中NSMP者占63.2%^[308]。



（四）临床特征

40-50%的子宫浆液性癌完全分期后存在子宫外转移，常累及淋巴结、腹膜及网膜；透明细胞癌约50%~60%发现时处于早期^[305]；癌肉瘤6%病例曾有他莫昔芬服药史，可能是盆腔放疗的远期并发症，与放疗的时间间隔为5~20年，45%病例诊断时就是III或IV期。这几种特殊组织学类型子宫内膜癌均多见于绝经后老年女性，大多数患者表现为绝经后出血，与雌激素作用无关，很少伴有肥胖、高血压、糖尿病、不孕不育等高危因素；除了绝经后出血外，还可能出现子宫增大和/或盆腔包块、腹痛、宫颈细胞学异常或腹水；均是侵袭性肿瘤，有45%的可能性发生宫外扩散。即使是明显的早期疾病患者也可能有远处转移^[309]。

（五）辅助检查

术前CA-125和MRI或胸/腹/盆腔CT有助于评估是否存在宫外疾病；推荐应用MRI评估病变累及范围，也可行PET-CT。



（六）治疗

1. 手术分期

对早期患者行全面分期手术，主要治疗包括：TH/BSO，腹腔冲洗液细胞学检查，大网膜切除/活检和腹膜组织活检，腹主动脉旁（肾血管水平）及盆腔淋巴结切除术，是否可以应用前哨淋巴结活检尚存争议，在一项研究中，高风险疾病的患者（组织学3级的肿瘤和浆液性肿瘤），89%的患者至少成功定位一个前哨淋巴结，假阴性率为4.3%；对晚期患者考虑肿瘤减灭术，尽可能达到无肉眼残留病灶。在技术上可行的情况下，微创手术是首选方法。



2.术后辅助治疗

特殊类型子宫内膜癌术后一般均需要辅助治疗，包括系统治疗和放疗，治疗方案的选择是高度个体化的。即使疾病局限于子宫内膜，远处转移的风险仍然很高。此外，I期浆液性癌患者盆腔外复发的风险较高，辅助治疗是必须的。对于浆液性癌和透明细胞癌手术切除的子宫标本中无残留肿瘤者可以观察；对于没有肌层侵犯的IA期患者，如腹腔冲洗液阴性首选阴道近距离放疗±化疗或选择观察；如腹腔冲洗液阳性选择化疗伴阴道近距离放疗；对于有肌层侵犯的IA期患者及所有其他更晚分期的患者，首选化疗阴道近距离放疗外照射。癌肉瘤和未分化/去分化癌各期别术后均应加辅助治疗：化疗阴道近距离放疗外照射。化疗方案：子宫浆液性癌、透明细胞癌和未分化/去分化癌、癌肉瘤首选推荐卡铂/紫杉醇；癌肉瘤还可应用异环磷酰胺/紫杉醇。PORTEC-3临床研究中，TP53突变者无论是何组织学型别，术后辅助放化疗与单纯放疗比较均改善预后，5年无复发生存期（RFS）（59% vs. 36%， $P=0.019$ ），5年总生存期（OS）（64.9% vs. 41.8%）^[310]。一项针对子宫浆液性癌患者的II期临床研究也显示：先行盆腔内外照射和紫杉醇同步放化疗，再辅以4疗程紫杉醇化疗，5年PFS达83%，OS为85%，提示联合治疗具有潜在益处^[311]；一项回顾性资料来自279例接受治疗的子宫浆液性癌或透明细胞癌患者，辅助治疗（放疗、全身治疗或放化疗）与IB-II期患者OS改善相关，但与IA期患者OS改善无关。此外，不同手术方式（机器人腹腔镜与剖腹探查）的生存结果没有差异^[312]。另一回顾性研究探索了辅助治疗用于IA期子宫浆液性癌患者的效果（阴道近距离放射治疗， $n=103$ ；辅助盆腔放疗或化疗， $n=115$ ），在两个队列中，接受手术分期/淋巴结切除术的患者比未分期的患者有更高的PFS和OS。阴道近距离放疗降低了阴道残端复发率，但不影响PFS或OS^[313]。



3.晚期/复发特殊类型子宫内膜癌治疗

强调根据不同病理类型及病灶情况综合考虑，个体化选择治疗方案。能够手术治疗者，仍要先行手术治疗，术后辅助治疗-放化疗。

PORTEC-3临床研究结果表明，III期及浆液性子宫内膜癌均可从辅助放化疗中获益，放化疗与单纯放疗比较III期子宫内膜癌5年OS（78.5% vs. 68.5%， $P=0.043$ ），5年RFS（70.9% vs. 58.4%， $P=0.011$ ）；浆液性子宫内膜癌5年OS（71.4% vs. 52.8%， $P=0.037$ ），5年RFS（59.7% vs. 47.9%， $P=0.008$ ）^[314]。卡铂/紫杉醇仍为化疗方案首选。在癌肉瘤治疗中，异环磷酰胺既往被认为是最有效的单一药物。一项针对晚期癌肉瘤的III期临床试验显示，异环磷酰胺和紫杉醇联合使用可提高生存率，且比先前使用的顺铂/异环磷酰胺方案毒性更小。异环磷酰胺/紫杉醇组的OS为13.5个月，而单独异环磷酰胺组的OS为8.4个月^[315]。GOG261研究对比紫杉醇/卡铂与异环磷酰胺/紫杉醇治疗子宫癌肉瘤（ $n=449$ ）的疗效与安全性。紫杉醇/卡铂组（ $n=228$ ）的中位OS为37个月，而紫杉醇/异环磷酰胺组（ $n=221$ ）为29个月（调整后的风险比aHR 0.87，90%CI 0.70~1.075）；研究组的中位PFS为16个月，而对照组为12个月（aHR 0.735，95%CI 0.58~0.93， $P<0.001$ ）；提示紫杉醇/卡铂是癌肉瘤的首选推荐化疗方案。

GOG近期公布的两项临床试验（GY018、RUBY）结果表明紫杉醇/卡铂化疗同时给予帕博利珠单抗或多塔利单抗，化疗结束后以与化疗同用的免疫检查点抑制剂维持治疗可以使患者明显获益^[316-317]。



在TP53突变的子宫内膜癌中HER2阳性占20%~25%，这类患者可在应用卡铂/紫杉醇方案化疗的基础上加用曲妥珠单抗，最近的一项随机对照II期临床研究对晚期或复发的HER2/neu阳性子宫内膜浆液性癌患者在卡铂/紫杉醇治疗的基础上加入曲妥珠单抗进行了研究，中位随访25.9个月，结果表明：在接受初次治疗的III/IV期疾病患者中（n=41），加曲妥珠单抗的试验组和只用化疗的对照组中位PFS分别为17.7个月和9.3个月（P=0.015），中位OS试验组尚未达到，对照组为24.4个月；复发性疾病患者（n=17）的PFS试验组和对照组分别为9.2个月vs. 7.0个月（P=0.004）。由此可见在此类患者中曲妥珠单抗的加入改善了PFS和OS，特别是晚期初治患者获益更大，而不增加总体毒性^[318]。

特殊类型子宫内膜癌中尚可能存在同源重组缺陷（HRD），在一项25例子宫内膜癌小样本研究中，HRD 6例（24%），均为非内膜样腺癌，占46%，且TP53均为突变型，内膜样癌中不存在HRD（P=0.04）；TCGA数据中，存在HRD非内膜样腺癌中高达48%（63/132），内膜样癌中为12%（37/312）（P<0.001）^[319]。另一项研究中，子宫内膜浆液性癌中53%存在HRD^[320]。通过HRD评估，可以选择潜在获益的患者，这些患者可能从靶向同源重组缺陷的治疗中获益，包括铂类药物为基础的化疗和PARP抑制剂。目前，PARP抑制剂应用于P53异常的子宫内膜癌仍在临床试验中，（RAINBO-red：化疗+奥拉帕利；CANSTAMP：化疗+尼拉帕利）^[321]，我们期待高水平临床试验的结果指导临床实践。



4. 预后

局限在子宫内膜的子宫浆液性癌预后尚好，一旦发生宫外播散，即使仅为SEIC或微转移，预后仍然很差；高龄、分期晚、P53异常表达、早期腹水细胞学阳性、淋巴血管侵犯及肿瘤大小是子宫透明细胞癌的预后相关因素。子宫癌肉瘤通常比子宫内膜样癌、透明细胞癌和浆液性癌预后更差；分期晚、肿瘤大小超过5cm、肌层浸润超过50%，脉管癌栓，成分以肉瘤为主是预后差的独立因素，组织学是浆液性癌和异源性横纹肌分化与预后较差显著相关；未分化癌/去分化癌具有高侵袭性，55%~95%病例出现复发或死亡，未分化成分无论百分比如何，只要出现就预示着预后较差，SWI-SNF蛋白表达缺失者更具侵袭性^[305]。

虽然特殊组织学类型子宫内膜癌占比较小，但其预后差，是子宫内膜癌相关死亡的主要原因。因此，手术治疗应按照卵巢癌处理原则进行，术后均需行化疗，甚至放射治疗；合理应用靶向及免疫治疗药物。



十、保留生育功能

近年来，子宫内膜癌发病呈现年轻化趋势，40岁以下女性占3%~14%^[322]，部分年轻患者诊断时尚未生育，年轻患者保留生育功能需求日益增高。年轻患者常表现为高分化子宫内膜样癌，病灶局限于内膜或浅肌层，预后较好，5年疾病特异性生存率93%~96%^[323-324]，适宜保留生育。

（一）适应证

适应证包括G1子宫内膜样腺癌，病灶局限于子宫内膜（首选MRI或可以选择经阴道超声），影像学检查无宫外转移，无药物治疗或妊娠的禁忌证。需要完全满足适应证的患者才可以进行保留生育功能治疗。治疗前建议由生殖专家评估生殖功能，以评估潜在妊娠可能性。建议年轻患者进行遗传咨询，如存在子宫内膜癌或结直肠癌家族史，建议进行Lynch综合征筛查，有助于评估其他相关肿瘤，以及遗传风险。建议有条件的患者对活检标本进行子宫内膜癌分子分型检测，不同的分子分型与肿瘤预后相关，并可能对孕激素治疗反应有指导意义^[325-326]。对于中分化或合并浅肌层侵犯的子宫内膜癌患者，小样本的研究显示，中分化患者也可获得一定的缓解率和妊娠率^[327]。对于伴有浅肌层浸润的患者，治疗方式和结局资料很有限^[328]。这部分患者，虽然在有经验单位有进行保留生育功能治疗尝试的报道，但不作常规推荐。本指南仅推荐对迫切要求保留生育功能的中分化或浅肌层浸润的子宫内膜癌患者可谨慎尝试保留生育功能。应告知保留生育功能治疗并非子宫内膜癌的标准治疗，部分患者可能治疗反应不良甚至疾病进展。



（二）治疗方案及疗效

治疗主要采用高效孕激素，包括口服甲羟孕酮、甲地孕酮以及释放孕激素的宫内节育器（左炔诺孕酮宫内缓释系统，LNG-IUS）。关于确切的治疗时间尚未形成共识^[329]，随着治疗时间延长，完全缓解率增高^[330]。治疗达完全缓解的中位时间为4~6个月^[331]，完全缓解率可达78%^[332]，53%的患者可获得长期持续缓解^[333]。宫腔镜下病灶切除可降低肿瘤负荷，有利于孕激素后续作用，可提高疾病完全缓解率^[334]。胰岛素抵抗、BMI较大，与治疗所需时间较长以及复发风险增高、妊娠率降低相关^[335-337]，因此建议患者进行体重管理和生活方式调整。口服大剂量孕激素的副作用包括体重增加、不规则阴道流血等。注意全身孕激素使用有以下禁忌：乳腺癌病史，动脉及静脉血栓栓塞病史以及肝功能异常患者。如果有全身孕激素禁忌、全身孕激素不耐受或BMI过大的患者，可使用促性腺激素释放激素激动剂（GnRHa）联合LNG-IUS或GnRHa联合芳香化酶抑制剂的方案。小样本的研究显示，该方案能够获得一定的完全缓解率，治疗时间与口服孕激素方案相近^[338]，对肥胖患者有较好疗效^[339]。

（三）复发患者

子宫内膜癌保育治疗完全缓解后复发率为31%^[340]。对于初始治疗有效后复发的患者，继续孕激素治疗仍然有效^[341]。复发后再次治疗仍然可以获得较高的缓解率，但是可能低于初次治疗的缓解率^[342]，且复发患者的二次复发风险增高^[343]。



（四）长期管理

治疗过程中每3~6个月行子宫内膜病理活检，评估疗效。如持续监测中出现疾病进展，或治疗6~12个月后仍未达完全缓解且没有有效的治疗方案，建议终止保留生育功能治疗，行根治性手术治疗。肿瘤治疗完全缓解后，建议尽快妊娠，妊娠有助于降低复发风险。如患者暂无生育打算，建议维持治疗降低复发风险，包括LNG-IUS、孕激素后半周期治疗、周期性口服避孕药等。子宫内膜癌完全缓解后妊娠率为46.4%~65.6%^[332]。辅助生殖技术（ART）有助于提高妊娠率，与自然受孕相比，ART的妊娠率和活产率更高^[328,344]。因子宫内膜癌患者常合并多囊卵巢综合征（PCOS）、肥胖、胰岛素抵抗、卵巢储备功能下降等，可能影响自然妊娠成功率，建议尽早ART助孕治疗。ART是否增加肿瘤复发风险存在争议^[345]，卵巢刺激期间升高的雌激素水平有可能增加肿瘤复发风险，因此宜用低剂量促性腺激素方案诱导排卵，有专家推荐使用芳香化酶抑制剂等药物进行高雌激素控制^[346]。由于保留生育功能治疗不是子宫内膜癌标准治疗方式，肿瘤仍然有复发、进展等可能性，因此建议完成生育后，尤其是有高危因素患者，建议行手术切除子宫。如患者强烈要求保留子宫，则需要长期密切随访^[347]。



十一、治疗后HRT

由于子宫内膜癌发病呈现年轻化趋势，且子宫内膜癌治疗效果良好，术后可长期生存。因此，如何进行术后综合管理，提高患者的生存质量非常重要。患者在肿瘤治疗后面临着因雌激素缺乏所造成的绝经症状的困扰，如潮热出汗、焦虑抑郁、失眠、骨质疏松等，严重影响了肿瘤治疗后的生活质量。激素替代治疗是目前解决绝经综合征并预防绝经后骨质疏松的最有效方法^[348]。

对子宫内膜癌治疗后的患者来讲，是否能够应用激素替代治疗（Hormone Replacement Therapy, HRT）一直是临床争议较大的问题。在所有妇科恶性肿瘤中，雌激素与内膜癌的关系最为明确。通常认为，子宫内膜癌是雌激素依赖性肿瘤，因此，子宫内膜癌被认为是激素治疗的禁忌证。但是已完成子宫内膜癌规范手术无肿瘤残存的患者，以激素替代治疗改善绝经症状，是否影响患者的长期生存质量及肿瘤结局，目前尚缺乏足够高质量的研究证据支持。

早在1986年，Creasman等通过对221例I期子宫内膜癌患者进行回顾性研究^[349]，47名患者在肿瘤治疗后接受了雌激素治疗，其余174名患者没有进行激素替代治疗。应用雌激素的患者复发率低，无瘤生存时间长（ $P<0.05$ ）。该研究显示，HRT并未增加早期子宫内膜癌（I期）的复发率，I期内膜癌并非HRT的禁忌证。该研究为非随机回顾性分析，术后15个月开始应用激素替代治疗，此时可能已排除了短期内易复发的病例，且存在研究对象较年轻、激素应用时间及剂量均不统一等问题，其结论可能有一定的偏差。



另一项对I期子宫内膜癌术后患者进行的回顾性研究同样支持HRT^[350]。44名患者接受口服雌激素替代治疗，平均持续时间为64个月。在激素替代治疗组中，没有子宫内膜癌的复发，也没有并发死亡。在99名对照组中，有8例复发（8%）。研究提示，排除已知影响复发的因素后，接受雌激素替代治疗的患者复发风险低。对于低危子宫内膜癌患者（I期、高中分化，子宫肌层浸润小于1/2，无淋巴结或其他器官转移）可以考虑激素替代治疗。

还有一项I期和II期子宫内膜腺癌患者的回顾性分析^[351]，在123例接受手术治疗的患者中，其中62例在癌症治疗后接受HRT，61例未接受雌激素治疗。两组的总死亡人数没有显著差异；与未接受雌激素替代治疗的患者相比，雌激素替代治疗组的无病生存率没有显著差异。结果提示，雌激素替代治疗组的无病生存率提高。两组在年龄、分期、级别和侵袭深度上有所差异，因此存在一定的偏倚。

以上文献多为小样本回顾性研究，一项高质量随机对照研究，却因2002年WHI事件的伦理压力被迫停止。NIH开展妇女健康计划（Women's Health Initiative, WHI）研究，1997年夏天正式开始HRT的RCT研究，2002年5月，安全监测委员会发现，HRT出乎意外的显著增加了冠心病、脑卒中及肺栓塞发生率。此即2002年WHI事件。随后的进一步数据分析发现，HRT之所以增加心血管事件是由于研究对象平均年龄在65岁以上；进行分层分析显示，HRT对于围绝经期女性可有效延缓甚至逆转心血管病变的进展^[352]。



这项多中心前瞻性随机对照临床试验，纳入 1236 例病例，将其随机分为两组，HRT持续 3 年^[353]。研究发现，研究共入组1236例患者，618例接受HRT，41.1%完成HRT治疗周期，其中14例复发（2.3%），8例（1.3%）出现新发肿瘤；14例（2.3%）复发，26例（4.2%）死亡，其中5例（0.8%）为子宫内膜癌特异性死亡。618例接受安慰剂，其中12例复发（1.9%），10例（1.6%）出现新发肿瘤；12例（1.9%）复发，9例（3.1%）死亡，其中4例（0.6%）为子宫内膜癌特异性死亡。虽然研究未能完成预期入组，但研究观察到复发率和新发肿瘤率较低。

2021年的一项Meta分析研究显示^[354]，平均随访时间63.55个月，HRT持续时间短则23个月，长则40~67个月，两组之间无病生存率无显著差异。HRT组肿瘤复发风险显著降低；但是在美国黑人女性中，其复发风险显著增加。尽管证据主要基于观察研究，但除明显增加复发风险的美国黑人女性外，没有发现风险增加的证据，甚至降低复发风险。

综合现有子宫内膜癌患者术后 HRT 有限的临床研究，目前尚无 HRT 增加子宫内膜癌治疗后复发的证据。早期子宫内膜样腺癌（FIGO I 期及II期）手术后患者，HRT不增加肿瘤复发风险、新发肿瘤风险和死亡风险，还可提高肿瘤治疗后的生存质量。目前没有关于HRT在晚期子宫内膜癌（FIGO III期及IV期）中应用的有效研究数据。



对于肿瘤复发低风险的患者，如有严重绝经症状，应考虑HRT。进行HRT之前，需全面评估获益/风险比，并充分告知利弊，取得知情同意^[355-357]。HRT原则上采用最低有效剂量，并在用药后第1个月、第3个月进行随访，随后3-6个月复诊，定期评估^[348]。

遗传性子宫内膜癌约占5%，其中3%为林奇综合征。林奇综合征包括错配修复基因（Mismatch Repair, MMR），如MLH1、MSH2、MSH6和PMS2等突变，这些突变将增加子宫内膜癌风险，同时增加卵巢癌、结直肠癌等其他肿瘤发病的风险^[358-359]。对已确诊Lynch综合征的患者，携带胚系MLH1、MSH2、MSH6基因突变者，在完成生育后可考虑40岁之前接受预防性子宫和双附件切除，以降低子宫内膜癌和卵巢癌的发病风险。这类患者术后若无其他激素治疗禁忌证，可采用激素替代治疗直至自然绝经年龄^[357]。

子宫内膜癌术后或林奇综合征预防性子宫切除术后均采用单一低雌激素治疗，避免由雌孕激素联合治疗引起的乳腺癌发病风险升高。



十二、生存者管理

肿瘤生存者是肿瘤治疗后的存活者。肿瘤生存者管理贯穿从确诊到生命全过程；涉及肿瘤及其治疗对躯体、精神、情感、社会和经济的全周期影响。

近年来子宫内膜癌发病率总体呈上升趋势，且总体治愈率较高，在女性肿瘤生存者中，子宫内膜癌仅次于乳腺癌^[360]。子宫内膜癌的治疗主要包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗。完成治疗后，治疗后生存管理主要包括：预防及随访复发和后续原发癌；评估躯体和心理社会学的迟发性影响；对癌症及其治疗的影响进行干预（如：淋巴水肿和性功能障碍等医学问题，疼痛、疲劳等症状，以及癌症生存者及其照顾者的心理痛苦）；生活模式转变；学业、就业等社会角色转变；肿瘤专科医生及其他专业医生之间的转诊与沟通。



（一）复发和后续原发肿瘤

子宫内膜癌复发的时间和模式随肿瘤类型和诊断时的分期而有所不同，治疗后随访旨在及早发现复发。对子宫内膜癌患者的随访主要包括症状监测和体格检查。具体参考本指南-随访。

生存者的后续原发肿瘤是由多种因素导致，包括原发肿瘤的既往治疗、生活习惯、遗传因素等。

1. 原发癌的既往治疗

在烷化剂、拓扑异构酶抑制剂和铂类药物治疗后2~5年内可发生化疗相关白血病，10年后发病风险通常下降^[361]。烷化剂也可增加后续原发癌的风险，尤其是与放疗联用时。放疗引起的原发癌通常潜伏期较长，与累积剂量、照射野和治疗时的年龄有关；一项对于PORTEC-1、PORTEC-2和TME研究的综合分析显示，共计2554例患者，中位随访13年，盆腔放疗并未增加后续原发肿瘤的发病风险^[362]。

2. 遗传因素

3%~5%的子宫内膜癌患者与遗传有关，此类子宫内膜癌平均发病时间要比散发性子宫内膜癌提前10~20年。若患者的个人史或家族史提示某种家族性癌症综合征，应建议其接受遗传评估和检测，林奇综合征患者子宫内膜癌治疗后应监测结直肠癌的发生。具体参考本指南讨论部分-遗传性子宫内膜癌。



（二）躯体和心理社会学的迟发性影响

1. 淋巴水肿

妇科肿瘤淋巴切除术后淋巴水肿发生率较高，影响生活质量^[363-364]。一项前瞻性研究，纳入188例子宫内膜癌患者，前哨淋巴结活检者较系统性淋巴结切除者下肢淋巴水肿发生率显著降低（1.3% vs. 18.1%， $P=0.0003$ ）^[365]。多学科保守治疗为主要治疗方式，应及时识别并转诊专科医师。

2. 全身治疗相关毒性

化疗对躯体的迟发性和长期影响主要包括心脏毒性、周围神经病变、听力损失、骨量丢失和女性提早绝经等^[366-369]。子宫内膜癌全身药物包括卡铂、紫杉醇和多柔比星等化疗药物。紫杉醇使多达14%的患者出现严重的近端肌肉运动神经病变^[370]。乏力可能是化疗的主要不良反应，也可能与其他不良反应（包括过早绝经、或多柔比星相关的心力衰竭）相互作用所致。

3. 放疗相关毒性

全盆腔辅助放疗可导致膀胱和肠道功能的长期改变。治疗完成后5~10年间的严重不良反应发生率介于4%~10%，如瘘形成、肠梗阻和继发恶性肿瘤；慢性胃肠道症状更为常见，包括腹泻、腹部和直肠疼痛、腹胀、肠胃气胀和大便失禁^[371]。



4. 性功能障碍

与多种因素有关，可能与手术本身有关，也可能与辅助放疗或化疗有关。VBT的迟发不良反应包括阴道干涩伴性交痛、阴道紧缩和/或变短^[372-373]。然而，来自一项评估盆腔放疗与VBT随机试验的数据发现，接受放疗与没有接受放疗的患者在性功能方面没有差异^[374]。

5. 绝经期症状

多数子宫内膜癌患者在诊断时已绝经，但有25%的病例是绝经前患者^[375]。子宫内膜癌治疗使患者进入绝经后状态，并由此引起一系列绝经后症状和副作用，如血管舒缩症状、阴道萎缩等。具体参考本指南讨论部分-治疗后HRT。

肿瘤生存者会出现许多可影响总体生存质量的问题，包括抑郁、焦虑、疲劳、认知障碍、睡眠问题、疼痛、阿片类药物依赖/使用障碍^[376-379]，应及时评估和处理。



（三）生活模式转变

1. 饮食和身体活动

鼓励子宫内膜癌生存者改变生活方式，包括增加体力活动、规律锻炼。高质量及健康膳食模式与癌症生存者总体死亡率呈负相关[380]。

2. 戒烟与限制饮酒

肿瘤生存者限制饮酒、戒烟的推荐主要基于降低后续原发癌风险。

重视子宫内膜癌生存者的长期管理，早期发现问题，及时转诊专业医师。



十三、随访

子宫内膜癌确诊时多为早期患者；总体治愈率较高，5年总生存率已达80%以上。美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果数据库（Surveillance Epidemiology and End Results Program, SEER）统计数据显示自1975年起，子宫内膜癌近年来5年OS率约为80%~85%，未见明显改善^[381]。来自中国17个癌症登记数据中心的2003-2013年恶性肿瘤生存分析显示，子宫内膜癌2003—2005年、2006—2008年、2009—2011年、2012—2015年的年龄标化5年OS率分别为55.1%、64.0%、67.0%及72.8%（年增长率5.5%），显著改善^[382]。我国26家省级三甲医院数据显示子宫内膜癌5年生存率达96.9%。晚期、复发性子宫内膜癌预后较差，生存期约为12~15个月。

子宫内膜癌复发的时间和模式随肿瘤类型和诊断时的分期而有所不同，多数复发病例发生于初始治疗后2~3年^[383]。I期和II期复发率15%左右。最常见的复发部位是阴道，约占复发癌的一半左右，其他容易复发的部位是盆腔、肺及骨。

复发时约70%的复发性子宫内膜癌伴有症状^[383]，复发的体征或症状包括：出血（阴道、膀胱或直肠），疼痛（盆腔、腹部），肿胀（腹部、下肢），持续咳嗽或不明原因的体重减轻等。对于无症状复发的检出率如下：体格检查为5%~33%，腹部超声为4%~13%，腹部/盆腔CT为5%~21%，胸片为0~14%，部分患者中CA125为15%，阴道穹窿细胞学检查为0~4%^[383]。TOTEM研究是评估随访方案对子宫内膜癌OS影响的随机对照研究，结果显示即使是对于高危患者，密集随访未改善OS；且与单纯体格检查相比，阴道细胞学检查、实验室检查或影像学检查未提示明显获益^[384]。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

随访

基于以上，本指南推荐第1~2年每3~6个月，第3~5年每6个月，5年后每年随访；根据复发风险调整随访问隔。随访复查不推荐常规行阴道细胞学检查，但应进行妇科查体和超声检查。若疑似复发或转移，应行胸部/腹部/盆腔CT/MRI检查或全身PET/CT，肿瘤标记物检查。



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [1] Gu B, Shang X, Yan M, et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990–2019[J]. *Gynol Oncol*, 2021, 161(2):573-580.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [3] Matsuo K, Mandelbaum RS, Matsuzaki S, et al. Ovarian conservation for young women with early-stage, low-grade endometrial cancer: a 2-step schema[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(6):574-584.
- [4] Tangjitgamol S, Anderson BO, See HT, et al. Management of endometrial cancer in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11):1119-1127.
- [5] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5):e555-e567.
- [6] Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(3):692-702.
- [7] Naqvi A, MacKintosh ML, Derbyshire AE, et al. The impact of obesity and bariatric surgery on the immune microenvironment of the endometrium[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2022, 46(3):605-612.
- [8] Luo J, Chlebowski RT, Hendryx M, et al. Intentional weight loss and endometrial cancer risk[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(11):1189-1193.
- [9] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults[J]. *New Engl J Med*, 2003, 348(17):1625-1638.
- [10] Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study[J]. *Int J Cancer*, 1999, 81(4):539-542.
- [11] Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8):1635-1648.
- [12] Weiderpass E, Persson I, Admi HO, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden)[J]. *Cancer Causes Control*, 2000, 11(2):185-192.
- [13] Soler M, Chatenoud L, Negri E, et al. Hypertension and hormone-related neoplasms in women[J]. *Hypertension*, 1999, 34(2):320-325.
- [14] Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome[J]. *JAMA*, 2011, 305(22):2304–2310.
- [15] Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients[J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2010, 8(1):6.
- [16] Kitson SJ, Bafligil C, Ryan NAJ, et al. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers and endometrial cancer risk: a cohort study[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 136:169-175.
- [17] Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(13):1739-1748.
- [18] Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(11):2758-2760.
- [19] van Meurs HS, Bleeker MC, van der Velden J, et al. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(8):1417-1422.
- [20] Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(6):611-616.
- [21] 郗明蓉, 张竹. 子宫内膜癌流行病学及发病因素[J]. *中国使用妇科与产科杂志*, 2011, 11(27):808-811.
- [22] Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: results from a population-based case-control study in urban Shanghai[J]. *Int J Cancer*, 2004, 108(4):613-619.
- [23] Littman AJ, Beresford SA, White E. The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer (United States)[J]. *Cancer Causes Control*, 2001, 12(8):691-702.
- [24] Potischman N, Swanson CA, Brinton LA, et al. Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer[J]. *Cancer Causes Control*, 1993, 4(3):239-250.
- [25] Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(1):38-48.
- [26] 杨曦, 廖秦平, 吴成, 等. 子宫内膜细胞学检查在子宫内膜癌筛查中的应用[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(18):884-890.
- [27] 孔令华, 肖晓萍, 万茹, 等. DNA甲基化检测在绝经后女性子宫内膜癌筛查中的应用价值[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(12):907-912.
- [28] Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database[J]. *Genet Med*, 2020, 22(1):15-25.
- [29] Zheng W, Xiang L, Fadare O, Kong B. A proposed model for endometrial serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*, 2011; 35: 1-14.
- [30] Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(1):124-128.
- [31] Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2019, 41(12):1789-1800.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [32] Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer[J].Arch Gynecol Obstet,2022,306(2):407-421.
- [33] 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[J].Cancer,2006,106(4):812-819.
- [34] Taskin S, Kan O, Dai O, et al. Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia[J].J Turk Ger Gynecol Assoc,2017,18(3):127-132.
- [35] Erdem B, Ascioglu O, Seyhan NA, et al. Can concurrent high-risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia[J]? Int J Surg,2018,53:350-353.
- [36] Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, et al. Sampling in atypical endometrial hyperplasia:which method results in the lowest underestimation of endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis[J].J Minim Invasive Gynecol 2016;23(5):692-701.
- [37] 郑文新,沈丹华,郭东辉,等.妇产科病理学[M].第2版.2021:469
- [38] 郑文新,沈丹华,郭东辉,等.妇产科病理学[M].第2版.2021:470
- [39] Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, et al. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer[J].Gynecol Oncol,2017,145(2):256-261.
- [40] Angeles MA, Migliorelli F, Leon Ramirez LF, et al. Predictive factors of preoperative sentinel lymph node detection in intermediate and high-risk endometrial cancer[J].Q J Nucl Med Mol Imaging,2023,67(1):37-45.
- [41] Chen SL, Iddings DM, Scheri RP, et al. Lymphatic mapping and sentinel node analysis:current concepts and applications[J].CA Cancer J Clin,2006,56(5):292-309;quiz 16-17.
- [42] Diestro MD, Berjon A, Zapardiel I, et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA) of sentinel lymph node in early-stage endometrial cancer:spanish multicenter study (ENDO-OSNA)[J].Cancers (Basel),2021,13(17):4465
- [43] Ignatov A,Lebius C, Ignatov T, et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer[J].Gynecol Oncol,2019,154(3):475-479.
- [44] D'Angelo E, Ali RH, Espinosa I, et al. Endometrial stromal sarcomas with sex cord differentiation are associated with PHF1 rearrangement[J].Am J Surg Pathol,2013,37(4):514-521.
- [45] Ferriss JS, Brix W, Tambouret R, et al. Cervical stromal invasion predicting survival in endometrial cancer[J].Obstet Gynecol,2010,116(5):1035-1041.
- [46] Jordan LB, Al-Nafussi A. Clinicopathological study of the pattern and significance of cervical involvement in cases of endometrial adenocarcinoma[J].Int J Gynecol Cancer,2002,12(1):42-48.
- [47] Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium[J].Int J Gynaecol Obstet,2009,105(2):109.
- [48] Soslow RA. Practical issues related to uterine pathology:staging,frozen section,artifacts,and Lynch syndrome[J].Mod Pathol,2016,29(Suppl 1):S59-77.
- [49] Sakamoto I, Hirotsu Y, Amemiya K, et al. Elucidation of genomic origin of synchronous endometrial and ovarian cancer (SEO) by genomic and microsatellite analysis[J].J Gynecol Oncol,2023,34(1):e6.
- [50] Zhan X, Li L, Wu M, et al. The prognosis of stage IA synchronous endometrial endometrioid and ovarian carcinomas[J].Arch Gynecol Obstet,2019,300(4):1045-1052.
- [51] Kaban A, Topuz S, Erdem B, et al. Is omentectomy necessary for non-endometrioid endometrial cancer[J].Gynecol Obstet Invest,2018,83(5):482-86.
- [52] Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J].Virchows Arch,2021,478(2):153-190.
- [53] Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis,treatment and follow-up[J].Ann Oncol,2022,33(9):860-877.
- [54] 郑文新,沈丹华,郭东辉,等.妇产科病理学[M].第2版.2021:414
- [55] Walsh CS, Hacker KE, Secord AA, et al. Molecular testing for endometrial cancer:An SGO clinical practice statement[J].Gynecol Oncol,2023,168:48-55.
- [56] 郑文新,沈丹华,郭东辉,等.妇产科病理学[M].第2版.2021(上卷) :386.
- [57] Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J].Nature,2013,497(7447):67-73.
- [58] Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, et al. TCGA classification of endometrial cancer:the place of carcinosarcoma[J].Pathol Oncol Res,2020,26(4):2067-2073.
- [59] Post CCB, Stelloo E, Smit V, et al. Prevalence and prognosis of lynch syndrome and sporadic mismatch repair deficiency in endometrial cancer[J].J Natl Cancer Inst,2021,113(9):1212-1220.
- [60] Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers[J].Br J Cancer,2015,113(2):299-310.
- [61] 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[J].Ann Oncol,2018,29(5):1180-1188.
- [62] Smithgall MC, Remotti H, Hsiao SJ, et al. Investigation of discrepant mismatch repair immunohistochemistry and microsatellite instability polymerase chain reaction test results for gynecologic cancers using next-generation sequencing[J].Hum Pathol,2022,119:41-50.
- [63] Ravo M, Cordella A, Saggese P, et al. Identification of long non-coding RNA expression patterns useful for molecular-based classification of type I endometrial cancers[J].Oncol Rep,2019,41(2):1209-1217.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [64] Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative[J].*Mod Pathol*,2015,28(6):836-844.
- [65] 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[J].*Clin Cancer Res*,2016,22(16):4215-4224.
- [66] Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple,genomics-based clinical classifier for endometrial cancer[J].*Cancer*,2017,123(5):802-813.
- [67] Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations[J].*Mod Pathol*,2015,28(4):505-514.
- [68] DeLair DF, Burke KA, Selenica P, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas[J].*J Pathol*,2017,243(2):230-241.
- [69] Espinosa I, Lee CH, D'Angelo E, et al. Undifferentiated and dedifferentiated endometrial carcinomas with pole exonuclease domain mutations have a favorable prognosis[J].*Am J Surg Pathol*,2017,41(8):1121-1128.
- [70] Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, et al. Interobserver agreement in endometrial carcinoma histotype diagnosis varies depending on the cancer genome atlas (TCGA)-based molecular subgroup[J].*Am J Surg Pathol*,2017,41(2):245-252.
- [71] Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer[J].*J Natl Cancer Inst*,2015,107(1):402.
- [72] 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[J].*Br J Cancer*,2018,119(9):1067-1074.
- [73] Van Gool IC, Rayner E, Osse EM, et al. Adjuvant treatment for pole proofreading domain-mutant cancers:sensitivity to radiotherapy,chemotherapy,and nucleoside analogues[J].*Clin Cancer Res*,2018,24(13):3197-3203.
- [74] Pasanen A, Loukovaara M, Butzow R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma[J].*Mod Pathol*,2020,33(7):1443-1452.
- [75] Bellone S, Roque DM, Siegel ER, et al. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability[J].*Cancer*,2022,128(6):1206-1218.
- [76] McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer:an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study[J].*J Clin Oncol*,2016,34(25):3062-3308.
- [77] Kurmit KC, Kim GN, Fellman BM, et al.CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade,early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence[J].*Mod Pathol*,2017,30(7):1032-1041.
- [78] 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].*J Clin Oncol*,2018,36(20):2044-2051
- [79] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer:2023[J].*Int J Gynaecol Obstet*,2023,162(2):383-394.
- [80] Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis,treatment and follow-up[J].*Ann Oncol*,2022,33(9):860-877.
- [81] Jamieson A, Barroilhet LM, McAlpine JN. Molecular classification in endometrial cancer:opportunities for precision oncology in a changing landscape[J].*Cancer*,2022,128(15):2853-2857.
- [82] Goulder A, Gaillard SL. Molecular classification of endometrial cancer:entering an era of precision medicine[J].*J Gynecol Oncol*,2022,33(3):e47.
- [83] Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer[J].*N Engl J Med*,2018,379(20):1895-1904.
- [84] Dai Y, Wang J, Zhao L, et al. Tumor molecular features predict endometrial cancer patients' survival after open or minimally invasive surgeries[J].*Front Oncol*,2021,11:634857.
- [85] Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens:Towards early personalized patient management[J].*Gynecol Oncol*,2019,154(3):467-474.
- [86] Chung YS, Woo HY, Lee JY, et al. Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer[J].*Am J Obstet Gynecol*,2021,224(4):370.e1-70.e13.
- [87] Raffone A, Catena U, Travaglino A, et al. Mismatch repair-deficiency specifically predicts recurrence of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial carcinoma after conservative treatment:a multi-center study[J].*Gynecol Oncol*,2021,161(3):795-801.
- [88] Zakhour M, Cohen JG, Gibson A, et al. Abnormal mismatch repair and other clinicopathologic predictors of poor response to progestin treatment in young women with endometrial complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrial adenocarcinoma: a consecutive case series[J].*BJOG*,2017,124(10):1576-1583.
- [89] Wang Y, Kang N, Li L, et al. Characteristics of molecular classification in 52 endometrial cancer and atypical hyperplasia patients receiving fertility-sparing treatment[J].*Gynecol Obstet Clin Med*,2023,3(1):38-41
- [90] van den Heerik A, Horeweg N,de Boer SM, et al. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification:radiotherapy,chemoradiation and novel targets for therapy[J].*Int J Gynecol Cancer*,2021,31(4):594-604.
- [91] Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines[J].*Cancers (Basel)*,2021,13(11):2623



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [92] Karpel H, Slomovitz B, Coleman RL, et al. Biomarker-driven therapy in endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*,2023,33(3):343-350.
- [93] 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[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(29):3388-3397.
- [94] Wortman BG, Bosse T, Nout RA, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial[J]. *Gynecol Oncol*,2018,151(1):69-75.
- [95] Mutlu L, Harold J, Tymon-Rosario J, et al. Immune checkpoint inhibitors for recurrent endometrial cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*,2022,22(3):249-258.
- [96] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(1):1-10.
- [97] Bulmer JN, Lunny DP, Hagin SV. Immunohistochemical characterization of stromal leucocytes in nonpregnant human endometrium[J]. *Am J Reprod Immunol Microbiol*,1988,17(3):83-90.
- [98] Lidor A, Ismajovich B, Confino E, et al. Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*,1986,65(1):41-43.
- [99] Feldman S, Cook EF, Harlow BL, et al. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding[J]. *Gynecol Oncol*,1995,56(3):376-381.
- [100] Clark TJ, Mann CH, Shah N, et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review[J]. *BJOG*,2002,109(3):313-321.
- [101] Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis[J]. *Cancer*,2000,89(8):1765-1772.
- [102] Norimatsu Y, Yanoh K, Hirai Y, et al. A diagnostic approach to endometrial cytology by means of liquid-based preparations[J]. *Acta Cytol*,2020,64(3):195-207.
- [103] Nimura A, Ishitani K, Norimatsu Y, et al. Evaluation of cellular adequacy in endometrial liquid-based cytology[J]. *Cytopathol*,2019,30(5):526-531.
- [104] Sanam M, Majid MM. Comparison the diagnostic value of dilatation and curettage versus endometrial biopsy by pipelle--a clinical trial[J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(12):4971-4975.
- [105] Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, et al. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer[J]. *J Reprod Med*,1995,40(8):553-555.
- [106] Reijnen C, van der Putten LJM, Bulten J, et al. Mutational analysis of cervical cytology improves diagnosis of endometrial cancer: A prospective multicentre cohort study[J]. *Int J Cancer*,2020,146(9):2628-2635.
- [107] Munakata S. Diagnostic value of endometrial cytology and related technology[J]. *Diagn Cytopathol*,2022,50(7):363-366.
- [108] Bagaria M, Shields E, Bakkum-Gamez JN. Novel approaches to early detection of endometrial cancer[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*,2017,29(1):40-46.
- [109] Han L, Du J, Zhao L, et al. An efficacious endometrial sampler for screening endometrial cancer[J]. *Front Oncol*,2019,9:67.
- [110] Clark TJ, Voit D, Gupta JK, et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review[J]. *JAMA*,2002,288(13):1610-1621.
- [111] Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Carugno J, et al. Endometrial biopsy under direct hysteroscopic visualisation versus blind endometrial sampling for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Facts Views Vis Obgyn*,2022,14(2):103-110.
- [112] Iossa A, Cianferoni L, Ciatto S, et al. Hysteroscopy and endometrial cancer diagnosis: a review of 2007 consecutive examinations in self-referred patients[J]. *Tumori*,1991,77(6):479-483.
- [113] Arikan G, Reich O, Weiss U, et al. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable[J]? *Gynecol Oncol*,2001,83(2):221-226.
- [114] Bradley WH, Boente MP, Brooker D, et al. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*,2004,104(5 Pt 1):1030-1033.
- [115] Biewenga P, de Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings[J]? *Gynecol Oncol*,2004,93(1):194-198.
- [116] Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J]. *Virchows Arch*,2021,478(2):153-190.
- [117] Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, et al. Sampling in Atypical Endometrial Hyperplasia: Which Method Results in the Lowest Underestimation of Endometrial Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *J Minim Invasive Gynecol*,2016,23(5):692-701.
- [118] Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and management of endometrial cancer[J]. *Am Fam Physician*,2016,93(6):468-474.
- [119] Dueholm M, Hjørth IMD, Dahl K, et al. Ultrasound scoring of endometrial pattern for fast-track identification or exclusion of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding[J]. *J Minim Invasive Gynecol*,2019,26(3):516-525.
- [120] Alcázar JL, Orozco R, Martínez-Astorquiza Corral T, et al. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2015,46(4):405-413.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [121] Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(2):181-209.
- [122] Green RW, Epstein E. Dynamic contrast-enhanced ultrasound improves diagnostic performance in endometrial cancer staging[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 56(1):96-105.
- [123] Wu LM, Xu JR, Gu HY, et al. Predictive value of T2-weighted imaging and contrast-enhanced MR imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: a pooled analysis of prospective studies[J]. Eur Radiol, 2013, 23(2):435-449.
- [124] Ma X, Qiang J, Zhang G, et al. Evaluation of the depth of myometrial invasion of endometrial carcinoma: comparison of orthogonal pelvis-axial contrast-enhanced and uterus-axial dynamic contrast-enhanced MRI protocols[J]. Acad Radiol, 2022, 29(8):e119-e127.
- [125] Dogan F, Karakas E, Karakas O, et al. Does diffusion weighted imaging have a prognostic value in differentiating gynecological diseases[J]? Radiography (Lond), 2022, 28(3):711-717.
- [126] Thieme SF, Colletini F, Sehouli J, et al. Preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma: prospective intra-individual comparison of magnetic resonance volumetry, diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. Anticancer Res, 2018, 38(8):4813-4817.
- [127] Nougaret S, Horta M, Sala E, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology[J]. Eur Radiol, 2019, 29(2):792-805.
- [128] Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, et al. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2001, 176(3):603-606.
- [129] Amit A, Person O, Keidar Z. FDG PET/CT in monitoring response to treatment in gynecological malignancies[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013, 25(1):17-22.
- [130] Lai CH, Lin G, Yen TC, et al. Molecular imaging in the management of gynecologic malignancies[J]. Gynecol Oncol, 2014, 135(1):156-162.
- [131] Shim SH, Kim DY, Lee DY, et al. Metabolic tumour volume and total lesion glycolysis, measured using preoperative 18F-FDG PET/CT, predict the recurrence of endometrial cancer[J]. BJOG, 2014, 121(9):1097-106.
- [132] Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, et al. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(2):397-404.
- [133] Coleman RL, Sill MW, Thaker PH, et al. A phase II evaluation of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886), a selective MEK-1/2 inhibitor in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(1):30-35.
- [134] Tsuyoshi H, Tsujikawa T, Yamada S, et al. Diagnostic value of (18)F-FDG PET/MRI for revised 2018 FIGO staging in patients with cervical cancer[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(2):202.
- [135] Bian LH, Wang M, Gong J, et al. Comparison of integrated PET/MRI with PET/CT in evaluation of endometrial cancer: a retrospective analysis of 81 cases[J]. PeerJ, 2019, 7:e7081.
- [136] Urlick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(9):510-521.
- [137] Capriglione S, Plotti F, Miranda A, et al. Further insight into prognostic factors in endometrial cancer: the new serum biomarker HE4[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(1):9-18.
- [138] Benedet JL, Bender H, Jones H, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2000, 70(2):209-262.
- [139] Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2):109.
- [140] Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2):110-1.
- [141] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023[J]. J Gynecol Oncol, 2023, 34(5):e85.
- [142] Scalici J, Laughlin BB, Finan MA, et al. The trend towards minimally invasive surgery (MIS) for endometrial cancer: an ACS-NSQIP evaluation of surgical outcomes[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(3):512-515.
- [143] Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 317(12):1224-1233.
- [144] Fader AN, Weise RM, Sinno AK, et al. Utilization of minimally invasive surgery in endometrial cancer care: a quality and cost disparity[J]. Obstet Gynecol, 2016, 127(1):91-100.
- [145] Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (9):CD006655.
- [146] Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(32):5337-5342.
- [147] Walker JL, Piedmonte MR, Spiratos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(32):5331-5336.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [148] Mannschreck D, Matsuno RK, Moriarty JP, et al. Disparities in surgical care among women with endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(3):526-534.
- [149] Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(7):695-700.
- [150] King LP, Miller DS. Recent progress: gynecologic oncology group trials in uterine corpus tumors[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2009, 4(2):70-74.
- [151] Vergote I, Amant F, Neven P. Is it safe to treat endometrial carcinoma endoscopically?[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32):5305-5307.
- [152] Mourits MJE, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8):763-771.
- [153] Wang HL, Ren YF, Yang J, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a meta-analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(4):2515-2519.
- [154] Dai Y, Wang J, Zhao L, et al. Tumor molecular features predict endometrial cancer patients' survival after open or minimally invasive surgeries[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:634857.
- [155] Coronado PJ, Herraiz MA, Magrina JF, et al. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 165(2):289-294.
- [156] Seamon LG, Cohn DE, Henretta MS, et al. Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: robotics or laparoscopy?[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 113(1):36-41.
- [157] Bell MC, Torgerson J, Seshadri-Kreaden U, et al. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3):407-411.
- [158] Cardenas-Goicoechea J, Adams S, Bhat SB, et al. Surgical outcomes of robotic-assisted surgical staging for endometrial cancer are equivalent to traditional laparoscopic staging at a minimally invasive surgical center[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(2):224-228.
- [159] Abel MK, Chan JK, Chow S, et al. Trends and survival outcomes of robotic, laparoscopic, and open surgery for stage II uterine cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(9):1347-1355.
- [160] Capozzi VA, Riemma G, Rosati A, et al. Surgical complications occurring during minimally invasive sentinel lymph node detection in endometrial cancer patients. A systematic review of the literature and metanalysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(8):2142-2149.
- [161] Ramirez PT, Adams S, Boggess JF, et al. Robotic-assisted surgery in gynecologic oncology: a Society of Gynecologic Oncology consensus statement. Developed by the Society of Gynecologic Oncology's Clinical Practice Robotics Task Force[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2):180-184.
- [162] AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. Guidelines for privileging for robotic-assisted gynecologic laparoscopy[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014, 21(2):157-167.
- [163] Matsuo K, Machida H, Shoupe D, et al. Ovarian Preservation and Overall Survival in Young Women With Early-Stage Low-Grade Endometrial Cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(4):761-770.
- [164] Sun C, Chen G, Yang Z, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2013, 100(3):782-787.
- [165] Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling[J]. *Gynecol Oncol*, 1995, 56(1):29-33.
- [166] Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(3):689-695.
- [167] Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9721):1165-1172.
- [168] Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3):441-445.
- [169] Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study[J]. *Lancet*, 2009, 373(9658):125-136.
- [170] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(23):1707-1716.
- [171] Milam MR, Java J, Walker JL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(2 Pt 1):286-292.
- [172] Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer[J]. *Int J Surg Oncol*, 2011, 2011:814649.
- [173] Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(5):459-476.
- [174] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study[J]. *Cancer*, 1987, 60(8 Suppl):2035-2041.
- [175] Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 1997, 65(2):82-87.
- [176] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(1):12-39.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [177] Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer:ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis,treatment and follow-up[J].Ann Oncol,2022,33(9):860-877.
- [178] Frederick PJ, Straughn JM. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer[J].Cancer Control,2009,16(1):23-29.
- [179] Lee JH, Dubinsky T, Andreotti RF, et al. ACR appropriateness Criteria® pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer of the uterus[J].Ultrasound Q,2011,27(2):139-145.
- [180] Reinhold C, Ueno Y, Akin EA, et al. ACR appropriateness criteria® pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer[J].J Am Coll Radiol,2020,17(11S):S472-S86.
- [181] Rossi EC,Kowalski LD,Scalici J,et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial):a multicentre,prospective,cohort study[J].Lancet Oncol,2017,18(3):384-392.
- [182] Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging:beyond removal of blue nodes[J].Gynecol Oncol,2012,125(3):531-535.
- [183] 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[J].Gynecol Oncol,2017,146(2):405-415.
- [184] Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer:a systematic review and proposal for standardization of future research[J].Gynecol Oncol,2015,138(2):478-485.
- [185] Holloway RW, Gupta S, Stavitzski NM, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis[J].Gynecol Oncol,2016,141(2):206-210.
- [186] Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer[J].Gynecol Oncol,2017,146(2):234-239.
- [187] Schiavone M B, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping[J].Ann Surg Oncol,2016,23(1):196-202.
- [188] Lecointre L, Lodi M, Faller É, et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of sentinel lymph node sampling in endometrial cancer at high risk of recurrence:a meta-analysis[J].J Clin Med,2020,9(12):3874
- [189] Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, et al. Assessment of sentinel lymph node biopsy vs lymphadenectomy for intermediate- and high-grade endometrial cancer staging[J].JAMA Surg,2021,156(2):157-164.
- [190] Bogani G, Papadia A, Buda A, et al. Sentinel node mapping vs.sentinel node mapping plus back-up lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer patients:Results from a multi-institutional study[J].Gynecol Oncol,2021,161(1):122-129.
- [191] Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes[J].Gynecol Oncol,2011,122(2):251-254.
- [192] Ballester M, Dubernard G, Lécure F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer:a prospective multicentre study (SENTI-ENDO)[J].Lancet Oncol,2011,12(5):469-476.
- [193] Touhami O, Trinh X-B, Gregoire J, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer[J].Gynecol Oncol,2015,138(1):41-45.
- [194] Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging:a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion[J].Gynecol Oncol,2013,131(3):714-719.
- [195] Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging[J].Int J Gynecol Cancer,2013,23(5):964-970.
- [196] Raimond E,Ballester M Hudry D,etal. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer:results of a retrospective multicenter study[J].Gynecol Oncol,2014,133(3):506-511.
- [197] Amezcua CA, MacDonald HR, Lum CA, et al. Endometrial cancer patients have a significant risk of harboring isolated tumor cells in histologically negative lymph nodes[J].Int J Gynecol Cancer,2006,16(3):1336-1341.
- [198] Todo Y, Kato H, Okamoto K, et al. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer[J].J Gynecol Oncol,2016,27(1):e1.
- [199] Frimer M, Khoury-Collado F, Murray MP, et al. Micrometastasis of endometrial cancer to sentinel lymph nodes:is it an artifact of uterine manipulation?[J].Gynecol Oncol,2010,119(3):496-499.
- [200] St Clair CM, Eriksson AGZ, Ducie JA, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma[J].Ann Surg Oncol,2016,23(5):1653-1659.
- [201] Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer:does adjuvant treatment matter?[J].Gynecol Oncol,2017,146(2):240-246.
- [202] Gómez-Hidalgo NR,Ramirez PT,Ngo B,et al.Oncologic impact of micrometastases or isolated tumor cells in sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer:a meta-analysis[J].Clin Transl Oncol,2020,22(8):1272-1279.
- [203] Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri[J].Int J Gynaecol Obstet,2006,95(Suppl 1):S105-S143.
- [204] Lewin SN, Herzog TJ, Barraza Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer[J].Obstet Gynecol,2010,16(5):1141-1149
- [205] Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri[J].Int J Gynaecol Obstet,2003,83(Suppl 1):79-118.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [206] 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[J].Int J Gynecol Pathol,2019,38(Suppl 1):S64-S74.
- [207] Lokuhetty DWVA, Watanabe R, Lyon:Internal Agency for Research on Cancer (IARC).Female genital Tumours.5th ed.2020
- [208] Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC):a single institution review of 129 cases[J].Gynecol Oncol,2003,91(3):463-469.
- [209] Thomas M, Mariani A, Wright JD, et al. Surgical management and adjuvant therapy for patients with uterine clear cell carcinoma:a multi-institutional review[J].Gynecol Oncol,2008,108(2):293-297.
- [210] Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers[J].Br J Cancer,2006,94(5):642-646.
- [211] George E,Lillemoie TJ, Twigg LB, et al. Malignant mixed mullerian tumor versus high-grade endometrial carcinoma and aggressive variants of endometrial carcinoma:a comparative analysis of survival[J].Int J Gynecol Pathol,1995,14(1):39-44.
- [212]Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, et al. Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma[J].Gynecol Oncol,2006,103(2):684-687.
- [213] Liang LW, Perez AR, Cangemi NA, et al. An assessment of prognostic factors,adjuvant treatment,and outcomes of stage IA polyp-limited versus endometrium-limited type II endometrial carcinoma[J].Int J Gynecol Cancer,2016,26(3):497-504.
- [214] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma:a Gynecologic Oncology Group study[J].Gynecol Oncol,2004,92(3):744-751.
- [215] 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[J].Lancet,2000,355(9213):1404-1411.
- [216] Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials[J].Eur J Cancer,2015,51(13):1742-1750.
- [217] Peters EEM, León-Castillo A, Smit VTHBM, et al. Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer[J].Int J Gynecol Pathol,2022,41(3):220-226.
- [218] Harkenrider MM, Abu-Rustum N, Albuquerque K, et al. Radiation therapy for endometrial cancer:An American society for radiation oncology clinical practice guideline[J].Pract Radiat Oncol,2023,13(1):41-65.
- [219] Raffone A, Travaglio A, Mascolo M, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer[J].Gynecol Oncol,2020,157(1):252-259.
- [220] Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer:a controlled randomized study[J].Int J Gynecol Cancer,2009,19(5):873-878.
- [221] Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al.Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2011,81(4):e631-e638.
- [222] 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,non-inferiority,randomised trial[J].Lancet,2010,375(9717):816-823.
- [223] Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS,et al.Phase III trial:adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus Paclitaxel/Carboplatin in high-intermediate and high-risk early stage endometrial cancer[J].J Clin Oncol,2019,37(21):1810-1818.
- [224] 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[J].Br J Cancer,2018,119(9):1067-1074.
- [225] Aalders J,Abeler V,Kolstad P,et al.Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma:clinical and histopathologic study of 540 patients[J].Obstet Gynecol,1980,56(4):419-427.
- [226] Narasimhulu DM,Cope A,Riaz IB,et al.External beam radiotherapy versus vaginal brachytherapy in patients with stage II endometrial cancer:a systematic review and meta-analysis[J].Int J Gynecol Cancer,2020,30(6):797-805.
- [227] Mitra D,Klopp AH,Viswanathan AN.Viswanathan,Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer[J].Gynecol Oncol,2016,140(1):167-175.
- [228] Harkenrider MM,Block AM,Alektiar KM,et al.American Brachytherapy Task Group Report:adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer:a comprehensive review[J].Brachytherapy,2017,16(1):95-108.
- [229] Harkenrider MM,Abu-Rustum N,Albuquerque K,et al.Radiation therapy for endometrial cancer:an american society for radiation oncology clinical practice guideline[J].Pract Radiat Oncol,2023,13(1):41-65.
- [230] Randall ME,Filiaci VL,Muss H,et al.Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma:a Gynecologic Oncology Group Study[J].J Clin Oncol,2006,24(1):36-44.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [231] Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(3): 543-552.
- [232] Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(13): 2422-2431.
- [233] Greven K, Winter K, Underhill K, et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(1): 155-159.
- [234] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(9): 1273-1285.
- [235] Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2317-2326.
- [236] Matei DE, Kudrimoti M, et al. Overall survival in NRG258, a randomized phase III trial of chemo-radiation vs. chemotherapy alone for locally advanced endometrial carcinoma. Presented at: 2023 SGO Annual Meeting on Women's Cancer; March 25-28, 2023; Tampa, Florida.
- [237] 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[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4215-4224.
- [238] Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(1): 402.
- [239] Horeweg N, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Molecular classification predicts response to radiotherapy in the randomized PORTEC-1 and PORTEC-2 trials for early-stage endometrioid endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(27): 4369-4380.
- [240] 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[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29): 3388-3397.
- [241] Legge F, Restaino S, Leone L, et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(2): 193-200.
- [242] Rütten H, Verhoef C, van Weelden WJ, et al. Recurrent endometrial cancer: local and systemic treatment options[J]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6275.
- [243] Barakat RR, Goldman NA, Patel DA, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 75(1): 99-102.
- [244] Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, et al. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 95(6): 476-484.
- [245] Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study about 21 patients[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5): 880-884.
- [246] Khoury-Collado F, Einstein MH, Bochner BH, et al. Pelvic exenteration with curative intent for recurrent uterine malignancies[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(1): 42-47.
- [247] Germanova A, Raspagliesi F, Chiva L, et al. Oncological outcome of surgical management in patients with recurrent uterine cancer—a multicenter retrospective cohort study—CEEGOG EX01 Trial[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(4): 711-720.
- [248] Shikama A, Minaguchi T, Takao W, et al. Predictors of favorable survival after secondary cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(10): 1256-1263.
- [249] Turan T, Tasci T, Karalok A, et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(7): 1623-1632.
- [250] Campagnutta E, Giorda G, De Piero G, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 100(1): 89-96.
- [251] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(2): 201-209.
- [252] Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(5): 873-878.
- [253] Ling DC, Vargo JA, Glaser SM, et al. Outcomes after definitive re-irradiation with 3D brachytherapy with or without external beam radiation therapy for vaginal recurrence of endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(3): 581-586.
- [254] Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(33): 3841-3850.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [255] Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(2):250-254.
- [256] Sovak MA, Dupont J, Hensley ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(1):197-203.
- [257] Mountzios G, Pectasides D, Bournakis E, et al. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 79(3):278-292.
- [258] Dellinger TH, Monk BJ. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(7):905-916.
- [259] van Wijk FH, Apro MS, Bolis G, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(3):441-448.
- [260] Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11):2159-2166.
- [261] Nomura H, Aoki D, Takahashi F, et al. Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041)[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(3):636-642.
- [262] Simpkins F, Drake R, Escobar PF, et al. A phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA)[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2):240-245.
- [263] Rose PG, Ali S, Moslemi-Kebria M, Simpkins F. Paclitaxel, Carboplatin, and Bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(3):452-458.
- [264] Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(3):406-412.
- [265] Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(2):274-281.
- [266] Leslie KK, Filiaci VL, Mallen AR, et al. Mutated P53 portends improvement in outcomes when bevacizumab is combined with chemotherapy in advanced/recurrent endometrial cancer: An NRG Oncology study[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(1):113-121.
- [267] Nagao S, Nishio S, Michimae H, et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(3):567-573.
- [268] Connor EV, Rose PG. Management strategies for recurrent endometrial cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(9):873-885.
- [269] Moxley KM, McMeekin DS. Endometrial carcinoma: a review of chemotherapy, drug resistance, and the search for new agents[J]. *Oncologist*, 2010, 15(10):1026-1033.
- [270] Garcia AA, Blessing JA, Nolte S, et al. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a study by the Gynecologic Oncology Group[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111:22-26.
- [271] Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, et al. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9):2360-2364.
- [272] Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16):2259-2265.
- [273] Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(11):924-930.
- [274] Temkin SM, Fleming G. Current treatment of metastatic endometrial cancer[J]. *Cancer Control*, 2009, 16(1):38-45.
- [275] Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies[J]. *Cancer Control*, 2009, 16(1):8-13.
- [276] Oza AM, Elit L, Tsao MS, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24):3278-3285.
- [277] Vanderstraeten A, Tuyaerts S, Amant F. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development[J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 109(1):7-16.
- [278] Contos G, Baca Y, Xiu J, et al. Assessment of immune biomarkers and establishing a triple negative phenotype in gynecologic cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 163(2):312-319.
- [279] O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7):752-761.
- [280] Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1353-1365.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [281] Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11):1766-1772.
- [282] Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(3):214-222.
- [283] Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II study of Avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30):2786-2794.
- [284] Yi C, Chen L, Lin Z, et al. Lenvatinib targets FGF receptor 4 to enhance antitumor immune response of anti-programmed cell death-1 in HCC[J]. *Hepato*, 2021, 74(5):2544-2560.
- [285] Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26):2981-2992.
- [286] Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for advanced endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (5) :437-448.
- [287] Wei W, Ban X, Yang F, et al. Phase II trial of efficacy, safety and biomarker analysis of sintilimab plus anlotinib for patients with recurrent or advanced endometrial cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10 (5) :2021-004338.
- [288] Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (23) :2159-2170.
- [289] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (23) :2145-2158.
- [290] Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (6) :1736-1744.
- [291] Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92 (1) :4-9.
- [292] Pandya KJ, Yeap BY, Weiner LM, et al. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882)[J]. *Am J Clin Oncol*, 2001, 24 (1) :43-46.
- [293] Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (2) :364-367.
- [294] Quinn MA, Campbell JJ. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 1989, 32 (1) :1-3.
- [295] Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92 (1) :10-14.
- [296] Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, et al. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106 (2) :325-333.
- [297] Lindemann K, Malander S, Christensen RD, et al. Examestane in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a prospective phase II study by the Nordic Society of Gynecologic Oncology (NSGO)[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:1471-2407.
- [298] Mileshkin L, Edmondson R, O'Connell RL, et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial - ANZGOG 0903[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(1):29-37.
- [299] Ma BB, Oza A, Eisenhauer E, et al. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers--a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14(4):650-658.
- [300] Emons G, Güntherth A, Thiel FC, et al. Phase II study of fulvestrant 250 mg/month in patients with recurrent or metastatic endometrial cancer: a study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(3):495-499.
- [301] Covens AL, Filiaci V, Gersell D, et al. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(2):185-188.
- [302] Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(8):930-936.
- [303] Slomovitz BM, Filiaci VL, Walker JL, et al. A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: A GOG Foundation study[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164 (3) :481-491.
- [304] Konstantinopoulos PA, Lee EK, Xiong N, et al. A Phase II, two-stage study of Letrozole and Abemaciclib in estrogen receptor-positive recurrent endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3):599-608.
- [305] Editorial Board; WHO. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours International Agency for Research on Cancer, 5th ed. International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2020, Volume 4.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [306] Makker V, Mackay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):88.
- [307] Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21):2053-2064.
- [308] Thompson EF, Huvila J, Jamieson A, et al. Variability in endometrial carcinoma pathology practice: opportunities for improvement with molecular classification[J]. Mod Pathol, 2022, 35(12):1974-1982.
- [309] Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer[J]. Lancet, 2022, 399(10333):1412-1428.
- [310] Leon-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[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(29):3388-3397.
- [311] Jhingran A, Ramondetta LM, Bodurka DC, et al. A prospective phase II study of chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy for FIGO stage I-IIIa (1988) uterine papillary serous carcinoma of the endometrium[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(2):304-309.
- [312] Vogel TJ, Knickerbocker A, Shah CA, et al. An analysis of current treatment practice in uterine papillary serous and clear cell carcinoma at two high volume cancer centers[J]. J Gynecol Oncol, 2015, 26(1):25-31.
- [313] Mahdi H, Rose PG, Elshaikh MA, et al. Adjuvant vaginal brachytherapy decreases the risk of vaginal recurrence in patients with stage I non-invasive uterine papillary serous carcinoma. A multi-institutional study[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(3):529-533.
- [314] De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(9):1273-1285.
- [315] Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5):526-531.
- [316] Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(23):2159-2170.
- [317] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(23):2145-2158.
- [318] 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[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15):3928-3935.
- [318] 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[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15):3928-3935.
- [319] De Jonge MM, Auguste A, Van Wijk LM, et al. Frequent homologous recombination deficiency in high-grade endometrial carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(3):1087-1097.
- [320] Jonsson JM, Baath M, Bjornheden I, et al. Homologous recombination repair mechanisms in serous endometrial cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(2):254.
- [321] Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial cancer: transitioning from histology to genomics[J]. Curr Oncol, 2022, 29(2):741-757.
- [322] Won S, Kim MK, Seong SJ. Fertility-sparing treatment in women with endometrial cancer[J]. Clin Exp Reprod Med, 2020, 47(4):237-244.
- [323] Kalogiannidis I, Agorastos T. Conservative management of young patients with endometrial highly-differentiated adenocarcinoma[J]. J Obstet Gynaecol, 2011, 31(1):13-17.
- [324] Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, et al. European society of gynecological oncology task force for fertility preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(7):1258-1265.
- [325] Chung YS, Woo HY, Lee JY, et al. Mismatch repair status influences response to fertility-sparing treatment of endometrial cancer[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(4):370.e371-370.e313.
- [326] 王益勤, 康南, 李立伟, 等. 分子分型在早期子宫内膜癌及子宫内膜非典型增生患者保留生育功能治疗中的意义[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9):692-700.
- [327] Giampaolino P, Cafasso V, Boccia D, et al. Fertility-sparing approach in patients with endometrioid endometrial cancer grade 2 stage IA (FIGO): a qualitative systematic review[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:4070368.
- [328] Park JY, Kim DY, Kim TJ, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(1):7-14.
- [329] Cho A, Lee SW, Park JY, et al. Continued medical treatment for persistent early endometrial cancer in young women[J]. Gynecol Oncol, 2021, 160(2):413-417.
- [330] Wang Y, Zhou R, Wang H, et al. Impact of treatment duration in fertility-preserving management of endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia[J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(4):699-704.
- [331] Kalogera E, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives[J]. Int J Womens Health, 2014, 6:691-701.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [332] De Rocco S, Buca D, Oronzii L, et al. Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2022,273:90-97.
- [333] Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, et al. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review[J]. *Gynecol Oncol*,2012,125(2):477-482.
- [334] Masciullo V, Trivellizzi N, Zannoni G, et al. Prognostic impact of hysteroscopic resection of endometrial atypical hyperplasia-endometrioid intraepithelial neoplasia and early-stage cancer in combination with megestrol acetate[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2021,224(4):408-410.
- [335] Yang B, Xie L, Zhang H, et al. Insulin resistance and overweight prolonged fertility-sparing treatment duration in endometrial atypical hyperplasia patients[J]. *J Gynecol Oncol*,2018,29:e35.
- [336] Li M, Guo T, Cui R, et al. Weight control is vital for patients with early-stage endometrial cancer or complex atypical hyperplasia who have received progestin therapy to spare fertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*,2019,11:4005-4021.
- [337] Fan Y, Li X, Wang J, et al. Analysis of pregnancy-associated factors after fertility-sparing therapy in young women with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2021,19:118.
- [338] 陈君宇,曹冬焱,周慧梅,等. GnRH-a联合治疗用于口服孕激素治疗失败的子宫内膜非典型增生及子宫内膜癌患者的探讨[J]. *中华妇产科杂志*,2021,56(8):561-568.
- [339] Zhang Z, Huang H, Feng F, et al. A pilot study of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitor as fertility-sparing treatment in obese patients with endometrial cancer[J]. *J Gynecol Oncol*,2019,30(4):e61.
- [340] Fan Z, Li H, Hu R, et al. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage Ia endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis[J]. *Int J Gynecol Cancer*,2018,28(2):385-393.
- [341] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2016, 27(1):16-41.
- [342] Wang Y, Yu M, Yang JX, et al. Prolonged conservative treatment in patients with recurrent endometrial cancer after primary fertility-sparing therapy: 15-year experience[J]. *Int J Clin Oncol*,2019,24(6):712-720.
- [343] Yamagami W, Susumu N, Makabe T, et al. Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility[J]? *J Gynecol Oncol*,2018,29(2):e21.
- [344] Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and meta analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2012,207(4):266.e261-212.
- [345] Chao AS, Chao A, Wang CJ, et al. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*,2011,50(1):62-66.
- [346] 周蓉,鹿群,刘国莉,等. 早期子宫内膜癌保留生育功能治疗专家共识[J]. *中国妇产科临床杂志*,2019,20(4):369-337.
- [347] 陈晓军,张宏伟,余敏,等. 子宫内膜非典型增生和早期子宫内膜样癌的保留生育功能治疗及评估的建议[J]. *中华妇产科杂志*,2019,54(2):80-86.
- [348] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 中国绝经管理与绝经激素治疗指南[J]. *中华妇产科杂志*,2023,58(1):1-21.
- [349] Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*,1986,67(3):326-330.
- [350] Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*,1990,36(2):189-191.
- [351] Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1996,175(5):1195-1200.
- [352] 王世宣. 卵巢衰老[M]. 北京:人民卫生出版社.2021.
- [353] Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*,2006,24(4):587-592.
- [354] Londero AP, Parisi N, Tassi A, et al. Hormonereplacement therapy in endometrial cancer survivors: a meta-analysis[J]. *J Clin Med*,2021,10(14):3165.
- [355] Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*,2022,33(9):860-877.
- [356] Endometrial cancer NCCN 2022.



中国妇科肿瘤临床实践指南（2023版）

子宫内膜癌

参考文献

- [357] Concin N, Matias-guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J].*Int J Gynecol Cancer*,2021,31(1):12-39.
- [358] Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, et al. Evidence of a causal association between insulinemia and endometrial cancer: amendelian randomization analysis[J].*J Natl Cancer Inst*,2015,107(9):djv178.
- [359] Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, et al. Cancer risks by gene,age,and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants:findings from the Prospective Lynch Syndrome Database[J].*Genet Med*,2020,22(1):15-25.
- [360] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(5):409-436.
- [361] Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction[J]. *J Clin Oncol*, 2012 Oct 20;30(30):3734-3745.
- [362] Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15):1640-1646.
- [363] Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, et al. GOG 244-The lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(2):467-474.
- [364] Carter J, Huang HQ, Armer J, et al. GOG 244 - The Lymphedema and Gynecologic cancer (LeG) study: The impact of lower-extremity lymphedema on quality of life, psychological adjustment, physical disability, and function[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(1):244-251.
- [365] Leitao MM Jr, Zhou QC, Gomez-Hidalgo NR, et al. Patient-reported outcomes after surgery for endometrial carcinoma: Prevalence of lower-extremity lymphedema after sentinel lymph node mapping versus lymphadenectomy[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1):147-153.
- [366] Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, et al. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(30):3687-3696.
- [367] Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(30):3657-3664.
- [368] Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, et al. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):e29-e41.
- [369] Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1122-1130.
- [370] Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(10):1633-1642.
- [371] Andreyev HJ. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007, 19(10):790-799.
- [372] Chadha M, Nanavati PJ, Liu P, et al. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 75(1):103-107.
- [373] Pearcey RG, Peteret DG. Post-operative high dose rate brachytherapy in patients with low to intermediate risk endometrial cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2000, 56(1):17-22.
- [374] Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21):3547-3556.
- [375] Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger[J]. *Obstet Gynecol*, 1984,64(3):417-420.
- [376] Sutradhar R, Lokku A, Barbera L. Cancer survivorship and opioid prescribing rates: A population-based matched cohort study among individuals with and without a history of cancer[J]. *Cancer*, 2017,123(21):4286-4293.
- [377] Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, et al. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors--a systematic review[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2010,40(2):163-181.
- [378] Kurita GP, Sjøgren P. Pain management in cancer survivorship[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(5):629-634.
- [379] Foster C, Wright D, Hill H, et al. Psychosocial implications of living 5 years or more following a cancer diagnosis: a systematic review of the research evidence[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2009, 18(3):223-247.
- [380] Schwedhelm C, Boeing H, Hoffmann G, et al. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Nutr Rev*, 2016,74(12):737-748.
- [381] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022,72(5):409-436.
- [382] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018,6(5):e555-e567.
- [383] Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review[J]. *Gynecol Oncol*, 2006,101(3):520-529.
- [384] Zola P, Ciccone G, Piovano E, et al. Effectiveness of Intensive Versus Minimalist Follow-Up Regimen on Survival in Patients With Endometrial Cancer (TOTEM Study): A Randomized, Pragmatic, Parallel Group, Multicenter Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(33):3817-3827.