

中华医学会妇科肿瘤学分会

# 中国妇科肿瘤临床实践指南 2024 版

上卷

总主审 马 丁

总主编 孔北华 向 阳

## 子宫内膜癌

主 编 孔北华 王建六

## 《子宫内膜癌》编委会

主 审：马 丁 向 阳

主 编：孔北华 王建六

副主编：刘开江 曲芑芑 王世宣 郑 虹 宋 坤 郑文新

编 委（按姓氏笔画排序）：

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

# 目录

## CONTENTS

### 诊疗路径

一、筛查人群及筛查诊断.....	1
二、初始治疗.....	2
三、辅助治疗.....	3
四、意外发现 / 未完全分期手术患者的治疗.....	4
五、保留生育功能.....	5
六、复发后的治疗.....	6
七、特殊病理类型.....	7
（一）浆液性癌、透明细胞癌.....	7
（二）未分化 / 去分化癌、癌肉瘤.....	8

八、晚期转移 / 复发子宫内膜癌的全身治疗 .....	9
九、分期及病理类型 .....	10
(一) 临床分期 (适用于非手术治疗的患者) .....	10
(二) 手术病理分期 .....	11
(三) FIGO 2023 分期 (尚未采纳) .....	12
(四) 病理学分类 .....	15
十、推荐等级 .....	16

## 诊疗原则

一、病理学检查和分子分型原则 .....	17
(一) 病理学检查原则 .....	17
(二) 分子分型原则 .....	18
二、影像学检查原则 .....	19
三、评估与手术分期原则 .....	20
(一) 概述 .....	20
(二) 前哨淋巴结示踪活检 .....	22
四、全身治疗及药物反应处理原则 .....	25
(一) 全身治疗 .....	25
(二) 药物反应处理原则 .....	29
五、放射治疗原则 .....	29

六、生存者管理原则.....	31
参考文献.....	33

## 讨 论

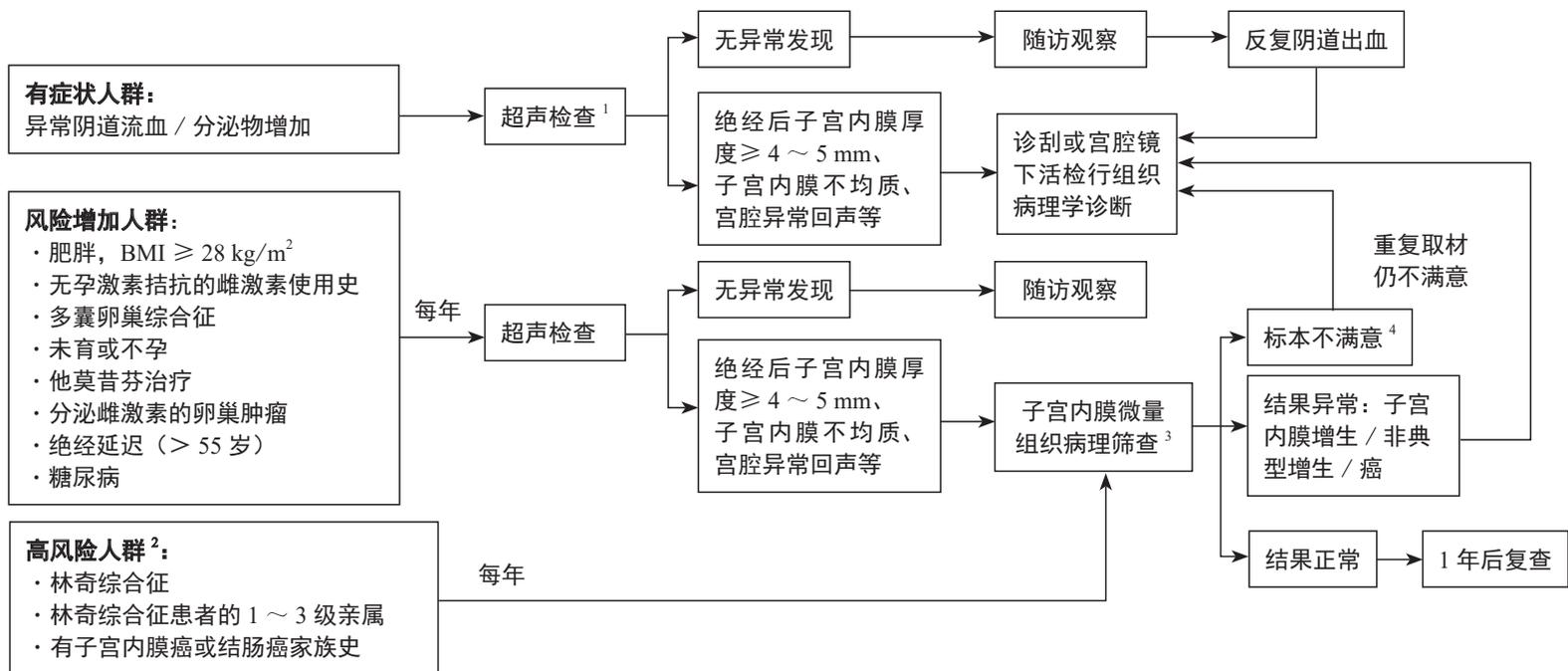
一、概述.....	37
二、流行病学、发病危险因素、筛查.....	37
(一) 流行病学.....	37
(二) 发病危险因素.....	38
(三) 筛查.....	41
三、遗传性子宫内膜癌.....	43
(一) 林奇综合征.....	43
(二) Cowden 综合征.....	46
四、病理学与分子分型.....	46
(一) 组织学分类.....	46
(二) 子宫内膜癌病理相关问题.....	48
(三) 分子分型.....	56
五、临床特征、诊断.....	65
(一) 临床特征.....	65
(二) 辅助检查.....	66
(三) 血清肿瘤指标检测.....	72

六、分期、手术.....	73
(一) 分期.....	73
(二) 手术.....	74
七、风险分层、辅助治疗.....	80
(一) 风险分层.....	80
(二) 辅助治疗.....	82
八、晚期转移 / 复发子宫内膜癌.....	87
(一) 局部复发转移的治疗.....	87
(二) 转移的系统治疗.....	89
九、特殊类型子宫内膜癌.....	95
(一) 概述.....	95
(二) 病理.....	95
(三) 分子分型.....	96
(四) 临床特征.....	96
(五) 辅助检查.....	96
(六) 治疗.....	96
十、保留生育功能的治疗.....	99
(一) 适应证.....	99
(二) 治疗方案及疗效.....	99
(三) 复发患者.....	100

(四) 长期管理 .....	100
十一、激素替代治疗 .....	101
十二、生存者管理 .....	103
(一) 复发和后续原发肿瘤 .....	103
(二) 躯体和心理社会学的迟发性影响 .....	103
(三) 生活模式转变 .....	104
十三、随访 .....	105
参考文献 .....	106

# 诊疗路径

## 一、筛查人群及筛查诊断



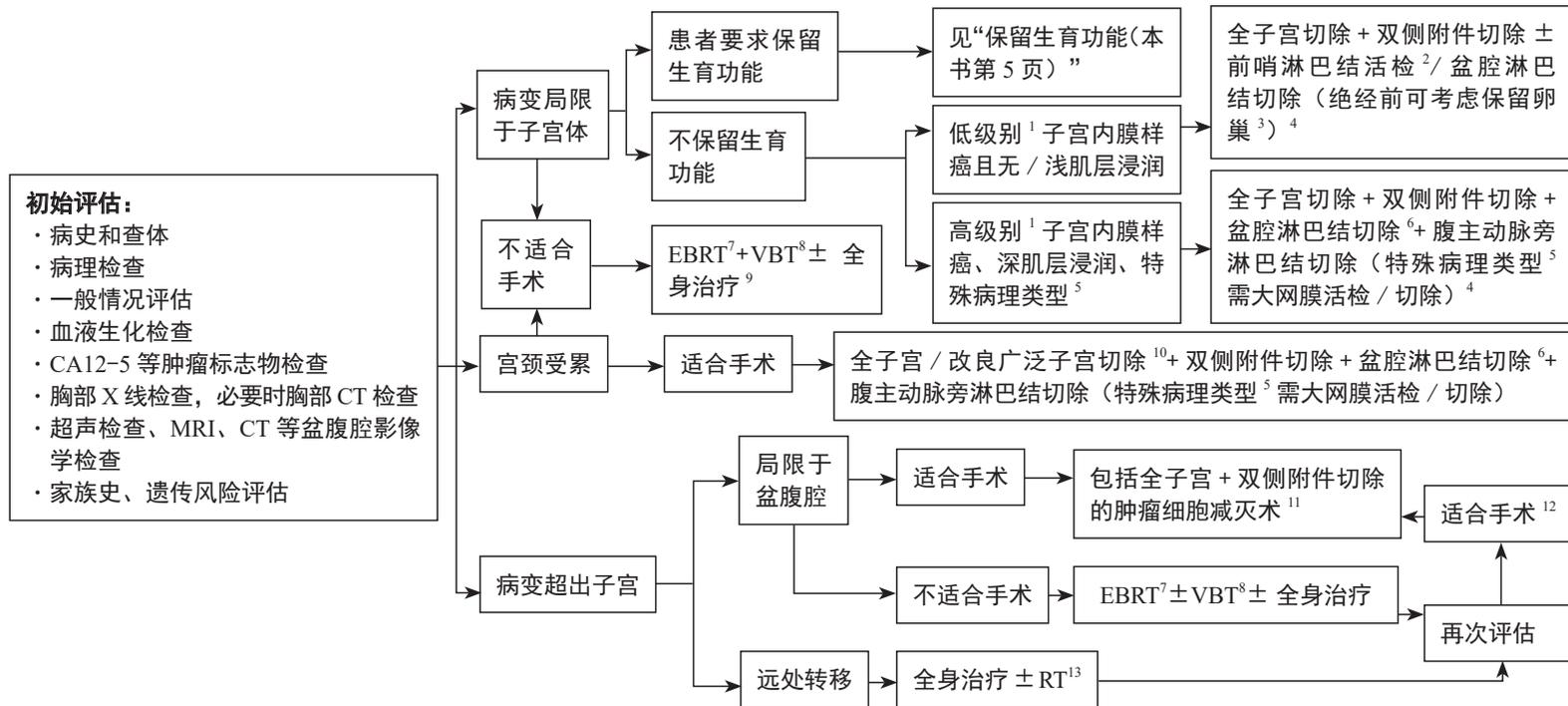
<sup>1</sup> 首选经阴道超声检查。

<sup>2</sup> 高风险人群为 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。

<sup>3</sup> 可采用子宫内膜环状活检或 Pipette 吸管活检。

<sup>4</sup> 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 个月后重复子宫内膜微量组织活检。

## 二、初始治疗



<sup>1</sup> 低级别指 G1/G2，高级别指 G3。

<sup>2</sup> 首选前哨淋巴结活检。

<sup>3</sup> 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 - 卵巢癌综合征或林奇综合征家族史者。

<sup>4</sup> 首选微创手术方式。

<sup>5</sup> 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。

<sup>6</sup> 谨慎选择前哨淋巴结活检。

<sup>7</sup> 外照射治疗 (external beam radiotherapy, EBRT)。

<sup>8</sup> 阴道近距离放射治疗 (vaginal brachytherapy, VBT)。

<sup>9</sup> 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)。

<sup>10</sup> 首选全子宫切除，子宫颈受累广泛者可以考虑改良广泛子宫切除。

<sup>11</sup> 可考虑术前新辅助化疗。

<sup>12</sup> 若放疗后评估可手术，手术应在放疗后 4 ~ 12 周进行。

<sup>13</sup> 放射治疗 (radiotherapy, RT)。

### 三、辅助治疗

风险分组 <sup>1</sup>	描述	推荐辅助治疗
低危	IA 期、低级别 <sup>2</sup> 、内膜样癌	观察
中危	年龄 ≥ 60 岁或灶性 LVSI <sup>3</sup> 的低危患者	首选 VBT 或考虑观察
	IB 期、低级别 <sup>2</sup> 、内膜样癌	
	IA 期、高级别 <sup>2</sup> 、内膜样癌	
	IA 期无肌层浸润的特殊病理类型 <sup>4</sup>	
高中危	低危或中危患者，伴广泛 LVSI <sup>3</sup>	EBRT ± 化疗
	IB 期、高级别 <sup>2</sup> 、内膜样癌	
	II 期 <sup>5</sup> 内膜样癌	
高危	特殊病理类型 <sup>6</sup> 伴肌层浸润	化疗 ± EBRT ± VBT <sup>7</sup>
	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 (deficient mismatch repair, dMMR) / 高度微卫星不稳定 (high microsatellite instability, MSI-H) 型：高中危患者不加化疗。

<sup>1</sup> 分期采用 FIGO 2009。

<sup>2</sup> 子宫内膜样癌分化程度采用两分法：低级别指 G1/G2，高级别指 G3。

<sup>3</sup> 淋巴血管间隙浸润 (lymph-vascular space invasion, LVSI)；在至少 1 张苏木精 - 伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色切片上广泛 LVSI 累及的脉管数目 ≥ 5 个，灶性 LVSI 累及的脉管数目为 1 ~ 4 个。

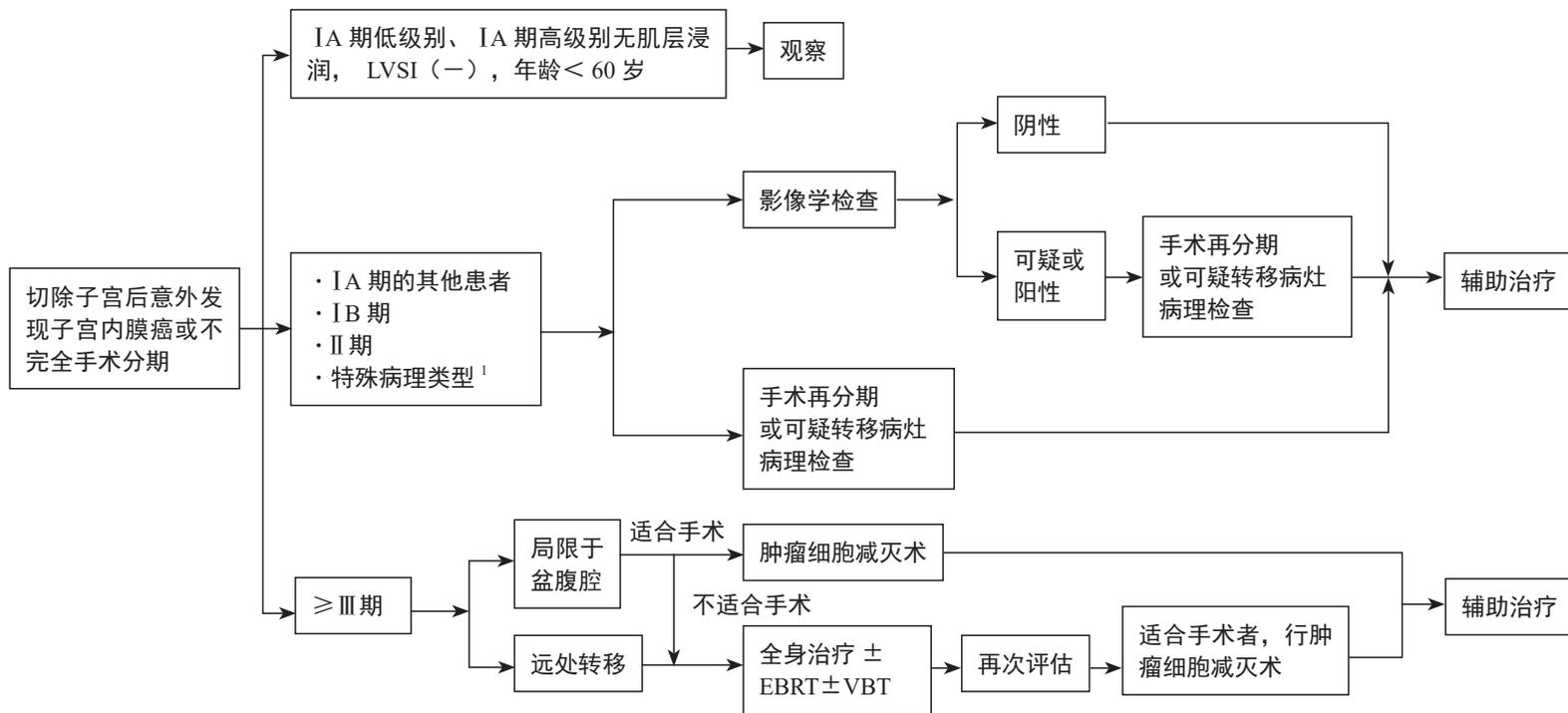
<sup>4</sup> 腹水细胞学阳性者联合化疗。

<sup>5</sup> II 期患者仅行筋膜外子宫切除者可联合 VBT；若仅为子宫颈镜下转移，且病变为低级别、≤ 50% 肌层浸润、无 LVSI，可仅行 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。

<sup>6</sup> 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。

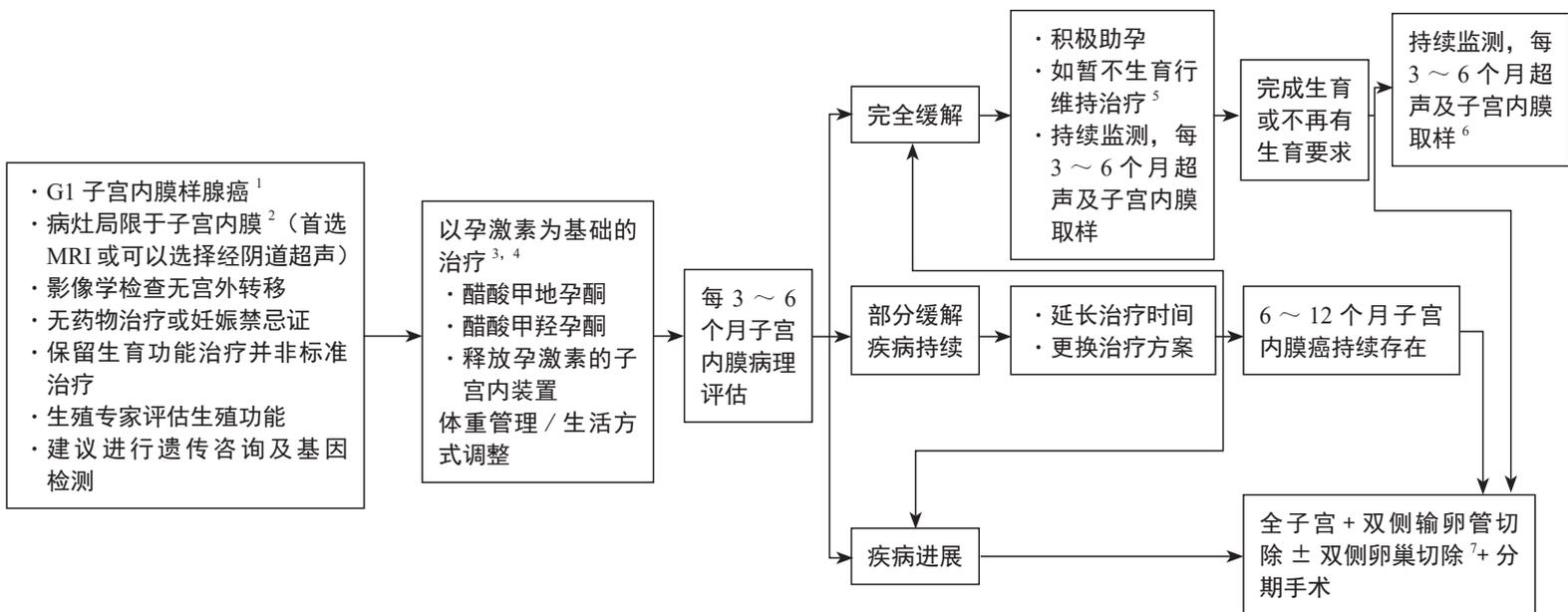
<sup>7</sup> EBRT+ 同步化疗，然后辅助化疗为 I 类推荐，放化疗序贯治疗为 2A 类推荐，单纯化疗为 2B 类推荐。

## 四、意外发现 / 未完全分期手术患者的治疗



<sup>1</sup> 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。

## 五、保留生育功能



<sup>1</sup> 迫切要求保留生育功能的 G2 者可谨慎尝试。

<sup>2</sup> 迫切要求保留生育功能的浅肌层浸润者可谨慎尝试。

<sup>3</sup> 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。

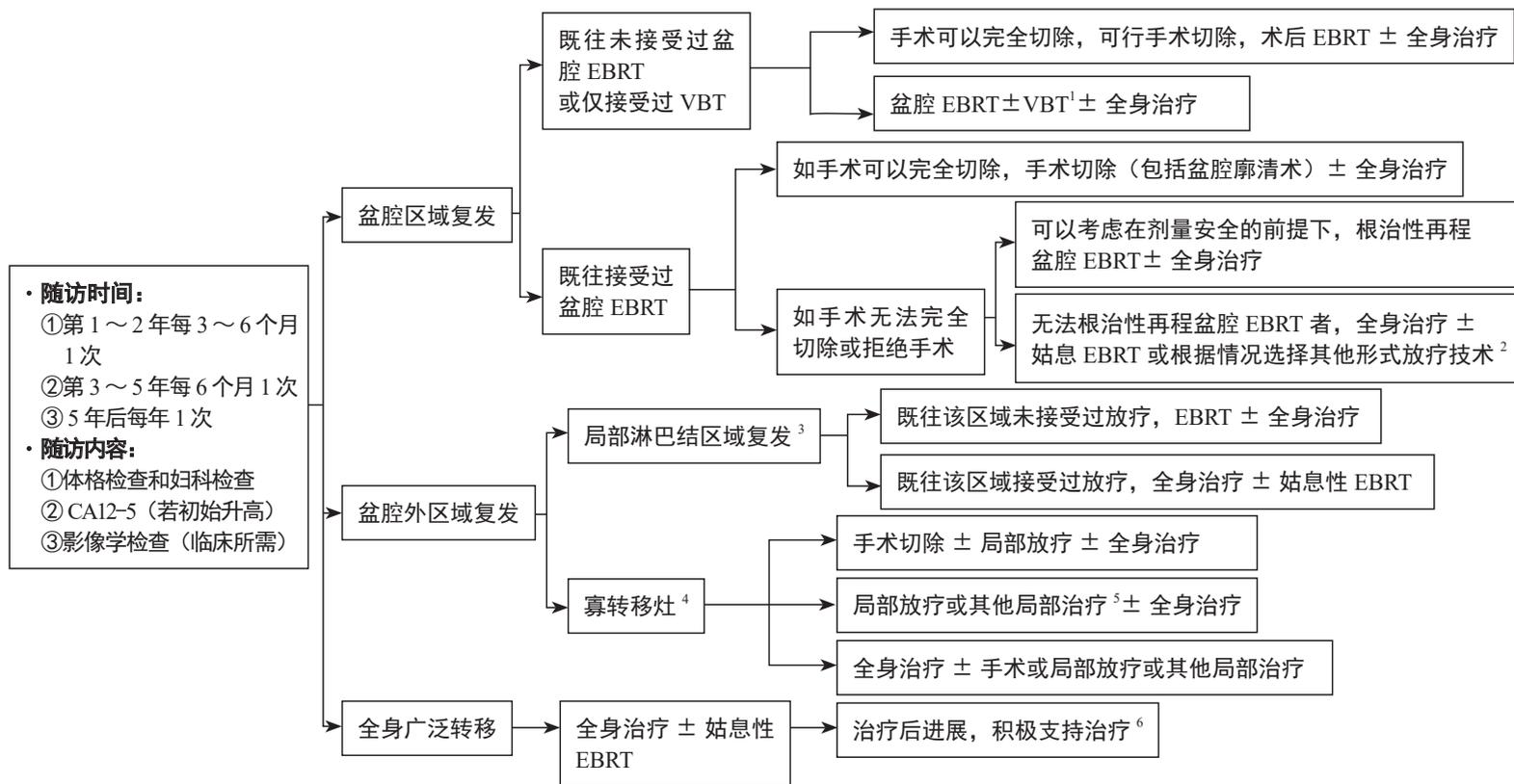
<sup>4</sup> 部分患者可行非孕激素治疗方案：促性腺激素释放激素激动剂联合芳香化酶抑制剂。

<sup>5</sup> 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。

<sup>6</sup> 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。

<sup>7</sup> 年轻患者，并且卵巢外观正常、没有遗传性乳腺癌 - 卵巢癌综合征或林奇综合征家族史者可考虑保留卵巢。

## 六、复发后的治疗



<sup>1</sup> 阴道复发的表浅病灶可以单纯 VBT。

<sup>2</sup> 图像引导的 VBT、粒子植入、插植等近距离放疗。

<sup>3</sup> 腹膜后、腹股沟、锁骨上、纵隔等局部淋巴结区域复发。

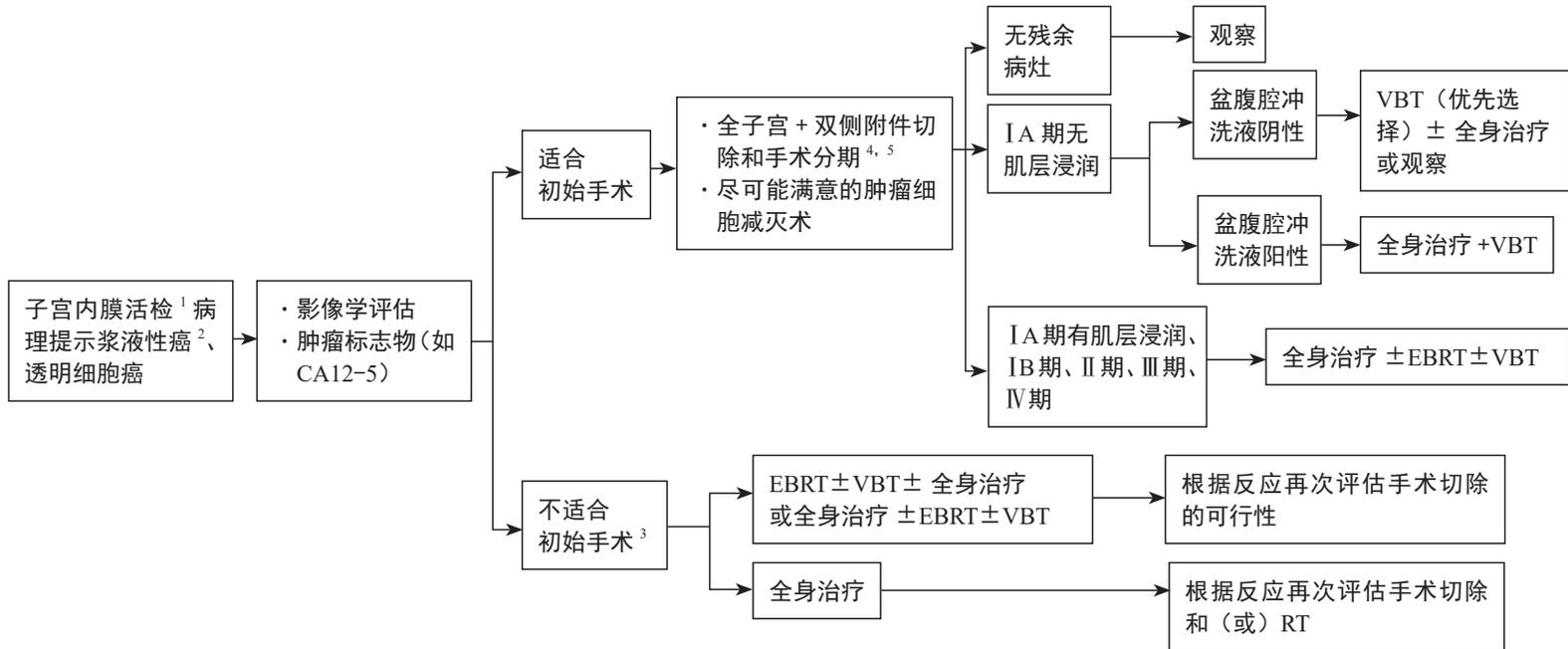
<sup>4</sup> 转移的器官数目 < 3 个, 转移的肿瘤数目 ≤ 5 个。

<sup>5</sup> 消融、介入等。

<sup>6</sup> 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。

## 七、特殊病理类型

### (一) 浆液性癌、透明细胞癌



<sup>1</sup> 诊断性刮宫或宫腔镜下诊断性刮宫。

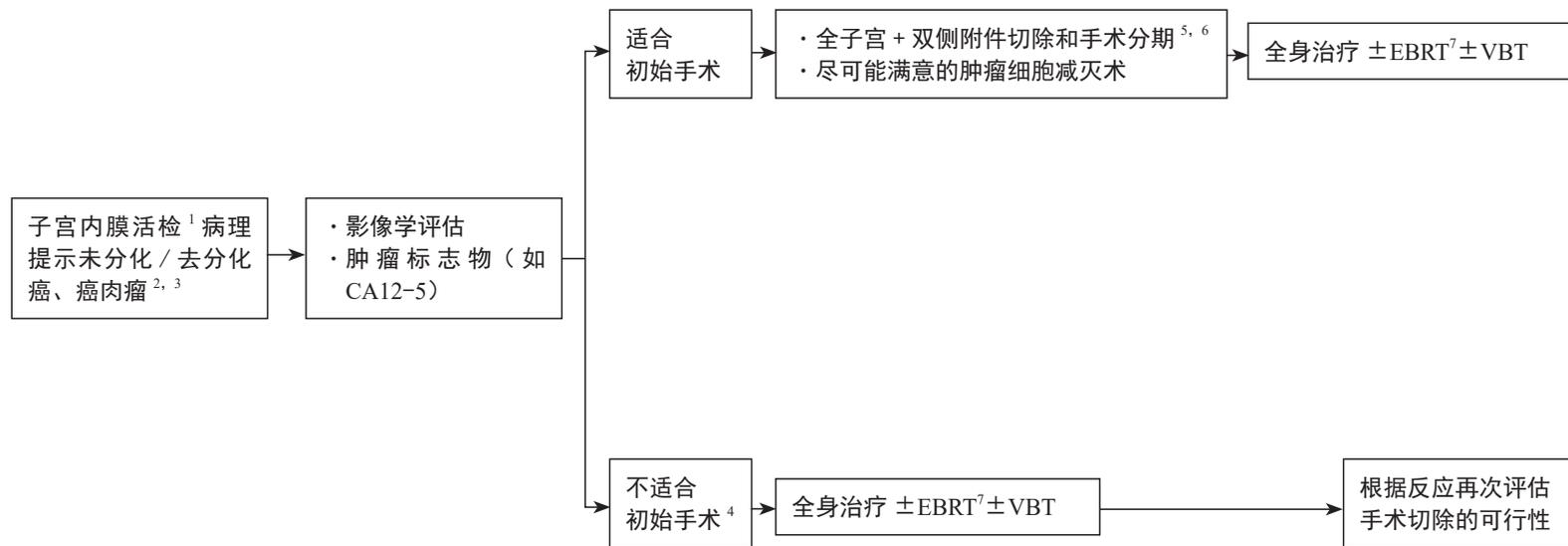
<sup>2</sup> 对晚期或转移性疾病，推荐人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 检测。

<sup>3</sup> 病灶无法切除或基于合并症无法耐受手术。

<sup>4</sup> 如术前评估为早期，技术上可行，可选择微创手术分期。

<sup>5</sup> 建议多学科团队全面评估。

## (二) 未分化 / 去分化癌、癌肉瘤



<sup>1</sup> 诊断性刮宫或宫腔镜下诊断性刮宫。

<sup>2</sup> 对晚期或转移性癌肉瘤，推荐 HER-2 检测。

<sup>3</sup> 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。

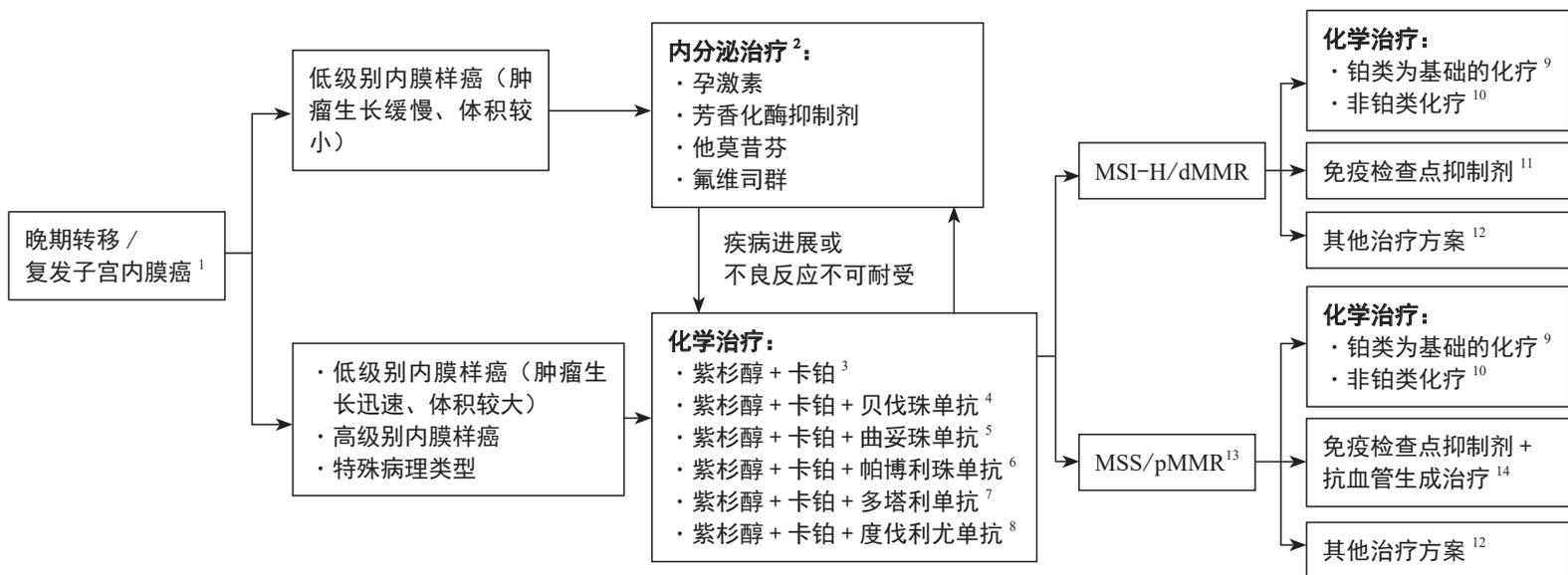
<sup>4</sup> 病灶无法切除或基于合并症无法耐受手术。

<sup>5</sup> 如术前评估为早期，技术上可行，可选择微创手术分期。

<sup>6</sup> 建议多学科团队全面评估。

<sup>7</sup> 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。

## 八、晚期转移 / 复发子宫内膜癌的全身治疗



<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 优先推荐贝伐珠单抗用于对于 *p53* 突变的晚期转移 / 复发子宫内膜癌。

<sup>5</sup> 曲妥珠单抗用于 HER-2 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 / 复发的子宫浆液性癌及癌肉瘤。

<sup>6</sup> 基于 NRG-GY018/KEYNOTE 868 研究，推荐用于一线治疗（1 类）。

<sup>7</sup> 基于 RUBY 研究，推荐用于 MSI-H/dMMR 患者的一线治疗（1 类）。

<sup>8</sup> 基于 DUO-E 研究，推荐用于 MSI-H/dMMR 患者的一线治疗（1 类）。

<sup>9</sup> 无铂间歇 6 个月以上可考虑再次应用铂类为基础的化疗。

<sup>10</sup> 常用紫杉醇周疗、阿霉素等方案。

<sup>11</sup> 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）、普利单抗（2B 类）。

<sup>12</sup> 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，需基于生物标志物检测进行选择（若 TMB-H  $\geq 10$  mut/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；HER-2 阳性，即 IHC 2+/3+ 者可应用德曲妥珠单抗）。

<sup>13</sup> 微卫星稳定 (microsatellite stability, MSS) / 错配修复正常 (proficient mismatch repair, pMMR)。

<sup>14</sup> 推荐帕博利珠单抗 + 仑伐替尼（1 类）、贝莫苏拜单抗 + 安罗替尼（2B 类）、卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼（3 类）、信迪利单抗 + 安罗替尼（3 类）。

## 九、分期及病理类型

### （一）临床分期（适用于非手术治疗的患者）

子宫内膜癌临床分期（FIGO<sup>1</sup> 1971）<sup>2</sup>

期别	肿瘤范围
I 期	癌瘤局限于宫体
IA	子宫腔长度 ≤ 8 cm
IB	子宫腔长度 > 8 cm
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

<sup>1</sup> 国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）。

<sup>2</sup> 未行手术接受放射治疗和（或）药物治疗者，采用临床分期。

## （二）手术病理分期

子宫内膜癌 TNM（2017 年，第 8 版）和 FIGO（2009 年）手术病理分期<sup>1</sup>

T	FIGO 分期	原发肿瘤	N	FIGO 分期	局部淋巴结	M	FIGO 分期	远处转移
Tx		原发肿瘤无法评估	Nx		区域淋巴结无法评估	M0		无远处转移
T0		无原发肿瘤证据	N0		无区域淋巴结转移	M1	IVB	远处转移（包括转移至腹股沟淋巴结、腹腔、肺、肝或骨）
T1	I	肿瘤局限于宫体，包括子宫颈腺体受累	N0 (i+)		区域淋巴结见孤立肿瘤细胞 < 0.2 mm			
T1a	IA	肿瘤局限于子宫内膜或浸润子宫肌层 < 50%	N1	III C1	盆腔区域淋巴结转移			
T1b	IB	肿瘤浸润子宫肌层 ≥ 50%	N1mi		盆腔区域淋巴结转移（转移灶直径为 0.2 ~ 2.0 mm）			
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	N1a		盆腔区域淋巴结转移（转移灶直径 > 2.0 mm）			
T3	III	肿瘤累及子宫浆膜、附件、阴道或宫旁	N2	III C2	腹主动脉旁淋巴结转移，伴或不伴盆腔淋巴结转移			
T3a	III A	肿瘤累及子宫浆膜和（或）附件（直接浸润或转移）	N2mi		腹主动脉旁区域淋巴结转移（转移灶直径为 0.2 ~ 2.0 mm），伴或不伴盆腔淋巴结转移			
T3b	III B	累及阴道（直接浸润或转移），或累及子宫旁	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			
T4	IV A	肿瘤浸润膀胱黏膜和（或）肠黏膜	注：若仅通过前哨淋巴结活检发现有转移，N 前缀为 sn					

<sup>1</sup> 如无特殊标注，本指南均采用 FIGO 2009 手术病理分期。

### (三) FIGO 2023 分期 (尚未采纳)

FIGO 2023 分期<sup>1, 2</sup>

分期	内容	分期	内容
<b>I 期</b>	<b>局限于子宫体和卵巢<sup>3</sup></b>	ⅢB	直接浸润或转移累及阴道和 (或) 宫旁, 或盆腔腹膜
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	ⅢB1	直接浸润或转移累及阴道和 (或) 宫旁
IA1	非侵袭性组织学类型局限于内膜息肉或内膜	ⅢB2	转移到盆腔腹膜
IA2	非侵袭性组织学类型浸润肌层 < 50% 且无或局灶 LVSI	ⅢC	转移到盆腔和 (或) 腹主动脉旁淋巴结 <sup>6</sup>
IA3	低级别内膜样癌局限于子宫和卵巢 <sup>3</sup>	ⅢC1	转移至盆腔淋巴结
IB	非侵袭性组织学类型浸润肌层 ≥ 50% 且无或局灶 LVSI <sup>4</sup>	ⅢC1i	微转移
IC	侵袭性组织学类型 <sup>5</sup> 局限于内膜息肉或内膜	ⅢC1ii	宏转移
<b>II 期</b>	<b>累及子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</b>	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
IIA	非侵袭性组织学类型累及子宫颈间质	ⅢC2i	微转移
IIB	非侵袭性组织学类型伴广泛 LVSI <sup>4</sup>	ⅢC2ii	宏转移
IIC	侵袭性组织学类型 <sup>5</sup> 伴肌层浸润	<b>IV 期</b>	<b>肿瘤累及膀胱和 (或) 肠道黏膜和 (或) 远处转移</b>
<b>III 期</b>	<b>任意组织学类型伴局部和 (或) 区域病变</b>	IVA	肿瘤累及膀胱和 (或) 肠道黏膜
IIIA	直接浸润或转移累及子宫浆膜、附件	IVB	腹腔腹膜转移 / 腹膜癌变超出盆腔
IIIA1	累及卵巢或输卵管 (除外符合 IA3 标准)	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
IIIA2	累及子宫浆膜下或浆膜		

<sup>1</sup> 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、dMMR、NSMP、P53abn）以用于风险预后分层。

<sup>2</sup> 早期子宫内膜癌的标准治疗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）网膜镜下转移风险较高，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（sentinel lymph node, 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，但 FIGO 认可欧洲妇科肿瘤学会（European Society of Gynecological Oncology, ESGO）、欧洲放射肿瘤学会（European Society of Radiotherapy & Oncology, ESTRO）和欧洲病理学会（European Society of Pathology, ESP）指南中所有子宫内膜癌患者均可行 SLN 活检的意见。SLN 活检应联合超分期以提高微小转移的检出率。

<sup>3</sup> 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（IIIA1 期）相鉴别。

<sup>4</sup> LVSI 按照 2020 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类》：广泛 LVSI  $\geq$  5 个脉管癌栓。

<sup>5</sup> 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（ $\leq$  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 状态以除外浆液性癌。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）内膜样癌，侵袭性组织学类型包括高级别（G3）内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、混合性腺癌、中肾管样腺癌、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。

<sup>6</sup> 微转移为淋巴结转移 [pN1(mi)]。孤立肿瘤细胞转移预后意义未知，记录为 pN0(i+)。基于 TNM，宏转移 > 2 mm，微转移为 0.2 ~ 2 mm 和（或）> 200 个细胞，孤立肿瘤细胞 < 0.2 mm 和  $\leq$  200 个细胞。

FIGO 2023 分期 - 分子分型<sup>1</sup>

分期	分子分型
I Am <sub>POLEmut</sub>	<i>POLE</i> 超突变型，局限于子宫体或累及子宫颈，无论 LVSI 或组织学类型
II Cm <sub>P53abn</sub>	<i>p53</i> 异常型，局限于子宫体且伴肌层浸润，有或无子宫颈累及，无论 LVSI 或组织学类型

<sup>1</sup> 结合分子分型的分期可更好地提示预后。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（*POLE*mut、dMMR、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（*POLE*mut）。
- 预后中等：dMMR/MSI 和无特异性分子改变（no specific molecular 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 dMMR 和 NSMP，不影响分期但应记录为 Im<sub>dMMR</sub>、Im<sub>NSMP</sub>、II<sub>m</sub><sub>dMMR</sub> 或 II<sub>m</sub><sub>NSMP</sub>。
- 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<sub>m</sub> 或 IV<sub>m</sub>。例如，若分子分型为 P53 异常，应记录为 III<sub>m</sub><sub>P53abn</sub> 或 IV<sub>m</sub><sub>P53abn</sub>。

## （四）病理学分类

 2020 WHO<sup>1</sup> 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
<i>POLE</i> 超突变型内膜样癌	
错配修复缺陷型内膜样癌	
<i>p53</i> 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

<sup>1</sup> 世界卫生组织（World Health Organization, WHO）。

## 十、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；或基于高级别临床研究证据，专家意见存在争议
3 类	无论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧

注：如无特殊说明，均为 2A 类推荐。

# 诊疗原则

## 一、病理学检查和分子分型原则

### (一) 病理学检查原则

#### 1. 手术切除范围

- (1) 全子宫切除 + 双侧附件切除 (首选)。
- (2) 改良广泛子宫切除 + 双侧附件切除。
- (3) 盆腹腔淋巴结切除。

#### 2. 子宫内膜癌的病理学评估

##### (1) 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 C 型。

2) 取出子宫标本完整性的描述: A. 是否置于标本袋中取出; B. 是否完整取出子宫; C. 是否旋切子宫后取出; D. 其他。

3) 剖视子宫标本后肿瘤位置的描述: A. 位于子宫腔及是否累及子宫颈; B. 位于子宫角、中段或下段; C. 肿瘤大小; D. 肉眼观肌层受侵的深度等; E. 是否累及切缘; F. 子宫浆膜是否受累。

4) 组织学分类: 按照 2020 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类 (第 5 版)》中子宫内膜癌的病理进行分类, 分为

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  $6\% \sim 50\%$ ; 3 级, 实性生长区  $> 50\%$ 。采用 2020 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类 (第 5 版)》进行组织学分级分为低级别 (G1/G2) 和高级别 (G3)。

6) 子宫颈间质受累: 分为有间质受累, 无间质受累。

7) LVSI: 分为无淋巴血管间隙浸润、灶性淋巴血管间隙浸润、广泛淋巴血管间隙浸润。

##### (2) 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。

##### (3) 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 3 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。

#### (4) 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 100 ~ 200 mL 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。

#### (5) 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 免疫组化及 *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: HER-2、程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)、TMB、*NTRK* 基因融合。

## (二) 分子分型原则

(1) 子宫内膜癌分子检测分为 4 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, NSMP) 型。

(2) 子宫内膜癌的癌症基因组图谱 (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 4 种类型, 预后存在显著差异 (图 1)。目前临床也有实用的替代检测方法, 如 WHO 分型 (图 2)、NCCN 分型、PromisE 分型、TransPORTEC 分型等。

(3) 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。

(4) 建议所有子宫内膜癌患者行 MMR 蛋白检测作为筛查。

1) 若结果不明确, 可行 MSI 检测。

2) 如果有 MLH1 和 (或) PMS2 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。

3) 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。

4) 对于 MMR 表达无缺失 /MSI 稳定或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基因检测。

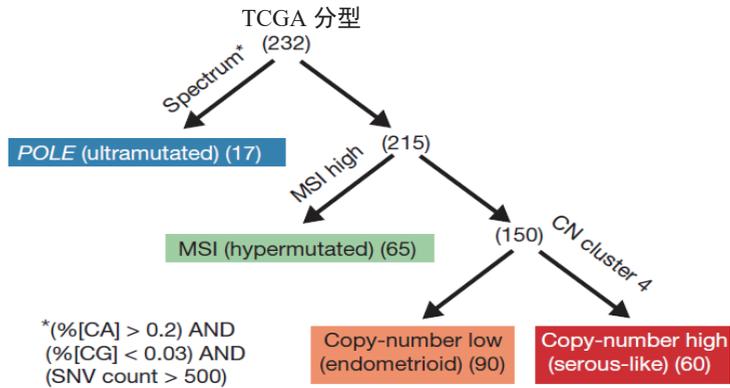


图 1 TCGA 分型

(引自: CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK; CYRIAC KANDOTH, NIKOLAUS SCHULTZ. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. Nature, 2013, 497 (7447) : 67-73.)

## 二、影像学检查原则

### 1. 初始检查

(1) 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 及欧洲肿瘤内科学

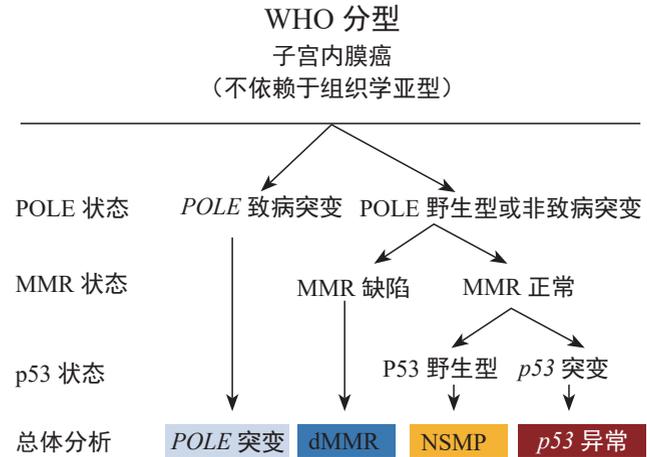


图 2 WHO 分型

(引自: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours[M]. 5th ed. Lyon: World Health Organization, 2020.)

会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 指南, 内膜厚度  $\geq 4 \sim 5$  mm, 绝经后阴道出血罹患子宫内膜癌的风险明显增加<sup>[1]</sup>。

2) 首选盆腔 MRI 评估肌层浸润深度和子宫颈间质浸润情况, 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 T<sub>2</sub> 加权图像能有效评估肌层浸润深度和子宫颈间质浸润情况, 准确率分别为 98% 和 90%<sup>[2-3]</sup>。

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) 对于接受子宫全切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, 建议行胸部/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%、子宫颈间质受累、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度和阳性预测价值<sup>[4]</sup>。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<sup>[5]</sup>。

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。

#### (2) 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 检查。

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(适应证包括异常体格检查结果, 如阴道肿瘤; 可触及的肿块或淋巴结肿大; 新的盆腔、腹部或肺部的临床表现)。

## 2. 随访/监测

(1) 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。

(2) 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官内膜癌的患者, 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。

## 3. 疑似复发或转移

(1) 根据症状或体格检查结果, 建议进行腹部/盆腔和(或)胸部 CT。

(2) 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 检查。

# 三、评估与手术分期原则

## (一) 概述

### 1. 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、双侧附件切除及淋巴结评估）是主要治疗方法<sup>[6-8]</sup>。

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<sup>[2]</sup>。

## 2. 手术分期的范围

（1）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<sup>[9]</sup>。前哨淋巴结（sentinel lymph node, SLN）可用于病变局限于子宫的患者<sup>[10]</sup>。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<sup>[9]</sup>。

（2）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<sup>[9]</sup>。

（3）虽然腹腔冲洗液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<sup>[9]</sup>。

（4）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<sup>[9]</sup>。

（5）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。

（6）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、林奇综合征或子宫内膜癌家族史的患者，不建议保留卵巢<sup>[2]</sup>。

## 3. 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，对于术前评估病灶相对局限的患者，标准手术途径为微创手术<sup>[9]</sup>。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，且不影响肿瘤结局<sup>[11-15]</sup>。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<sup>[9]</sup>。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<sup>[16]</sup>。

## （二）前哨淋巴结示踪活检

### 1. 子宫内膜癌前哨淋巴结活检术的适应证

（1）前瞻性和回顾性研究表明，与系统性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<sup>[17-21]</sup>。最近的证据表明，其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）<sup>[22-23]</sup>。

（2）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<sup>[9]</sup>。

（3）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<sup>[9]</sup>。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；合并高危因素的子宫内膜癌患者 SLNB 能否替代系统盆腔淋巴结切除术，仍需高级别循证医学证据<sup>[10]</sup>。

### 2. 前哨淋巴结示踪剂注射部位

子宫颈部注射染料可用于识别具有高转移风险的淋巴结。通过子宫颈表浅（1~3 mm）和深部组织（1~2 cm）两点法（3点、9点）或4点法（2点、4点、8点、10点，或3点、6点、9点、12点）注射染料，示踪剂可覆盖子宫常见的淋巴引流通路<sup>[21,24]</sup>。

### 3. 示踪剂的选择

示踪剂种类包括生物活性染料（蓝色染料、纳米碳等）、放射性核素、荧光示踪剂（吲哚菁绿）等。使用生物活性染料可通过肉眼术中识别 SLN，不受手术途径限制<sup>[25]</sup>，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<sup>[21,24-25]</sup>。

### 4. 前哨淋巴结的淋巴引流通路及术中识别

（1）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管道，进一步显示盆腔引流区，甚至腹主动脉旁的前哨淋巴结。

（2）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），淋巴管未越过闭塞的脐动脉，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<sup>[26]</sup>。还有一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（图3）<sup>[27]</sup>。

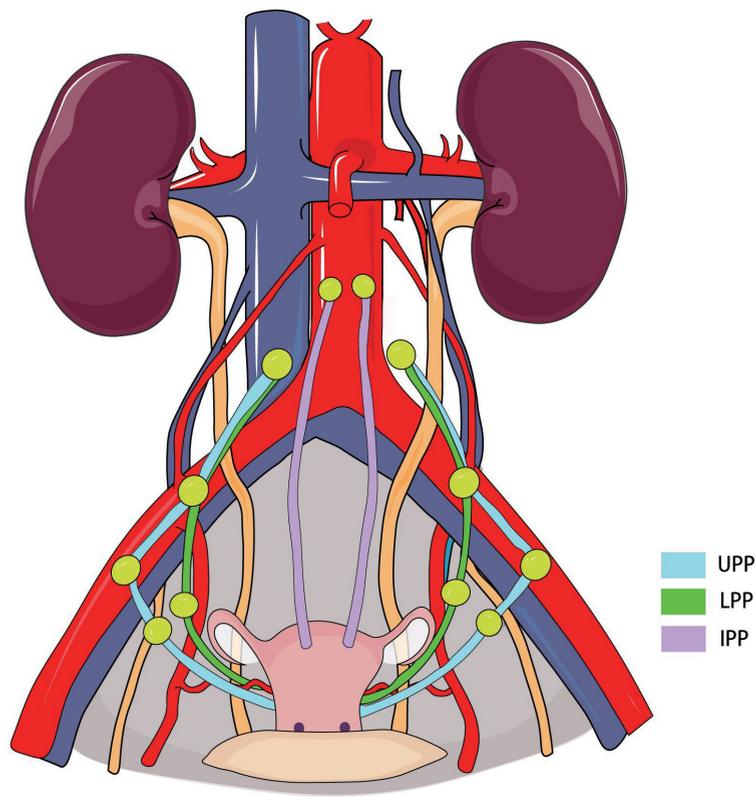


图3 子宫内膜癌前哨淋巴结常见引流通路

### 5. 前哨淋巴结超分期检测

(1) 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。

(2) 切除的 SLN 应做常规石蜡切片和 HE 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<sup>[19]</sup>。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。美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心采用的方法

是先进行常规 HE 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  $\mu\text{m}$  的 5  $\mu\text{m}$  切片，分别进行 HE 和细胞角蛋白 AE1/AE3 染色，这样遗漏 SLN 中微小转移病灶的概率较低。此种方法简便易行，值得借鉴和应用<sup>[20]</sup>。

(3) 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+)<sup>[28]</sup>，不改变传统分期。

## 6. 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，沿淋巴结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 的位置及数目。如一侧盆腔 SLN 显影失败，应行该侧系统性盆腔淋巴结切除术。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 示踪失败，也可选择重复在子宫颈注射示踪剂增加 SLN 检出率（图 4）。

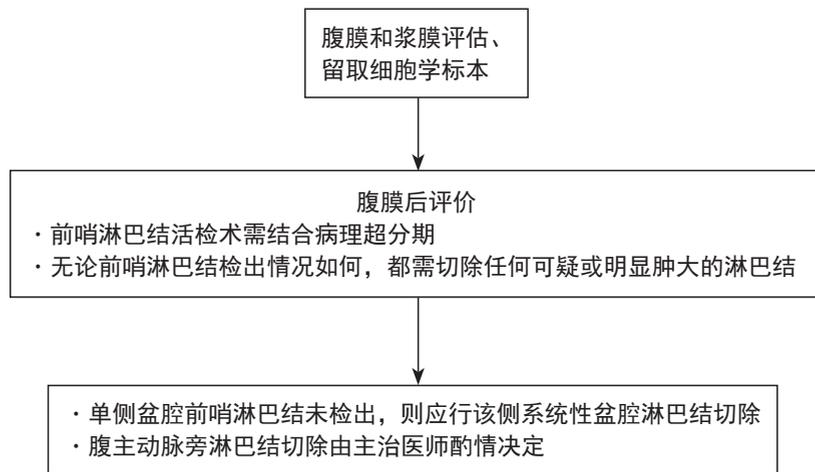


图 4 前哨淋巴结活检术流程<sup>[9]</sup>

## 四、全身治疗及药物反应处理原则

### （一）全身治疗

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。

#### 1. 适应证

- （1）病灶无法切除的晚期转移患者。
- （2）无法耐受手术者。
- （3）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<sup>[29-30]</sup>。
- （4）复发患者。

#### 2. 方案选择

（1）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<sup>[31]</sup>，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p53突变者）。

（2）晚期转移/复发的HER-2阳性的子宫浆液性癌/癌肉瘤者，应联合应用曲妥珠单抗<sup>[32]</sup>。

（3）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+小分子酪氨酸激酶抑制剂<sup>[33]</sup>；高肿瘤突变负荷（high tumor mutation burden, TMB-H）者，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；HER-2阳性者（IHC 2+/3+）可应用德曲妥珠单抗<sup>[34]</sup>。

（4）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。

（5）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者，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。全身治疗方案见表1~表4。

表 1 一线治疗（高危辅助治疗、晚期转移 / 复发治疗）方案

顺铂 + 同步放疗，序贯卡铂 / 紫杉醇化疗<sup>1</sup>

紫杉醇 + 卡铂<sup>2</sup>

紫杉醇 + 卡铂 + 曲妥珠单抗<sup>3</sup>（晚期转移 / 复发的 HER-2 阳性的子宫浆液性癌、癌肉瘤）

紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐珠单抗<sup>4, 5, 6</sup>

紫杉醇 + 卡铂 + 帕博利珠单抗<sup>5, 7, 8</sup>

紫杉醇 + 卡铂 + 多塔利单抗<sup>5, 9, 10</sup>

紫杉醇 + 卡铂 + 度伐利尤单抗<sup>10, 11</sup>

<sup>1</sup> 联合放疗期间：第 1 周、第 4 周顺铂 50 mg/m<sup>2</sup>，然后卡铂（AUC 5）+ 紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>，每 3 周重复，共 4 个周期。

<sup>2</sup> 卡铂（AUC 5）+ 紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>，若患者有紫杉醇禁忌证，可考虑应用多西他赛。

<sup>3</sup> 卡铂（AUC 5）+ 紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> + 曲妥珠单抗 8 mg/kg 静脉注射，每 21 天 1 次，共 6 个周期，随后曲妥珠单抗维持治疗 6 mg/kg 静脉注射，每 21 天 1 次，直至进展或出现不可接受的毒性。

<sup>4</sup> 优先推荐贝伐珠单抗用于对于 p53 突变的晚期、复发性子宫内膜癌患者。

<sup>5</sup> 应用于晚期转移 / 复发子宫内膜癌患者。

<sup>6</sup> 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。

<sup>7</sup> 卡铂（AUC 5）+ 紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> + 帕博利珠单抗 200 mg 静脉注射，每 21 天 1 次，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，经医师判断后可接受最多 10 个周期化疗），随后帕博利珠单抗 400 mg 静脉注射，每 42 天 1 次，直至进展或出现不可接受的毒性，最多 14 个周期。

<sup>8</sup> 可用于 MSI-H/dMMR 者和 MSS/pMMR 者。

<sup>9</sup> 卡铂（AUC 5）+ 紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> + 多塔利单抗 500 mg 静脉注射，每 21 天 1 次，共 6 个周期，随后多塔利单抗 1000 mg 静脉注射，每 42 天 1 次，直至进展或出现不可接受的毒性，最多 3 年。

<sup>10</sup> 用于 MSI-H/dMMR 者。

<sup>11</sup> 卡铂（AUC 5 或 6）+ 紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> + 度伐利尤单抗 1120 mg 静脉注射，每 21 天 1 次，共 6 个周期，随后度伐利尤单抗 1500 mg 静脉注射，每 28 天 1 次，直至进展或出现不可接受的毒性。

表 2 后线治疗方案

<p>顺铂 / 阿霉素                  顺铂 / 阿霉素 / 紫杉醇                  顺铂                  卡铂                  阿霉素                  脂质体多柔比星                  紫杉醇                  白蛋白紫杉醇<sup>1</sup>                  多西他赛                  贝伐珠单抗<sup>2</sup>                  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）</p>
<p>既往含铂化疗失败后：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 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</li> <li>· TMB-H<sup>3</sup> 者：帕博利珠单抗</li> <li>· MSS/pMMR 者：帕博利珠单抗 + 仑伐替尼、贝莫苏拜单抗 + 安罗替尼、卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼、信迪利单抗 + 安罗替尼</li> <li>· <i>NTRK</i> 基因融合者：拉罗替尼或恩曲替尼</li> <li>· HER-2 阳性者（IHC 2+ 或 IHC 3+）：德曲妥珠单抗</li> </ul>

<sup>1</sup> 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。

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> TMB-H  $\geq$  10 mut/mb。

表 3 晚期转移 / 复发子宫内膜癌内分泌治疗常用方案

<b>优先选择方案</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 醋酸甲地孕酮 / 他莫昔芬<sup>1</sup> (交替服用)</li> <li>· 依维莫司 / 来曲唑</li> </ul>	
<b>其他选择方案</b>	
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

<sup>1</sup> 醋酸甲地孕酮 80 mg, 2 次 / 天, 3 周, 随后他莫昔芬 20 mg, 2 次 / 天, 3 周, 每 6 周为 1 个周期, 至疾病进展或不良反应不可耐受。

表 4 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

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

## （二）药物反应处理原则

（1）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。

（2）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。

（3）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。

（4）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。

（5）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。

（6）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。

（7）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。

（8）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。

（9）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。

（10）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，同时警惕出血、血栓、胃肠道穿孔。

（11）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。

## 五、放射治疗原则

### 1. 放疗一般原则

（1）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。

（2）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（术后需注意有无残余病灶），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的阴道放疗，也用于完整子宫、子宫颈的放疗，还可以用于术前放疗和根治性放疗。

（3）放化疗可以序贯进行，也可以同步进行。

（4）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 周开始, 最好不超过 12 周。

(5) 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。

(6) 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、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, 可以最大限度地提高肿瘤病灶的局部控制, 尽可能地降低相邻正常组织的放射性损伤。

## 2. 外照射治疗

### (1) 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余病灶)、子宫旁组织、阴道上段 / 阴道旁组织及髂总、髂外、髂内、闭孔淋巴结引流区, 子宫颈受侵时要包括骶前淋巴结引流区。

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结引流区域。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。

### (2) 处方剂量

1) 对于术后无残留或仅有镜下残留的患者, CTV 剂量建议 45 ~ 50 Gy、1.8 ~ 2 Gy/f。如果有肉眼残余病灶, 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 60 ~ 70 Gy。

2) 对于可见的淋巴结病灶, 考虑正常组织限量后, 同时或序贯增量至 60 ~ 65 Gy。

3) 对于术前放疗和根治性放疗, 建议 CTV 剂量均为 45 ~ 50 Gy。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 ~ 80 Gy 低剂量率放疗, 以最大限度地降低子宫全切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。

## 3. 阴道近距离放射治疗

(1) 对于阴道近距离放射治疗 (vaginal brachy therapy, 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。

(2) 单纯术后 VBT 常用分割方案包括阴道黏膜表面 6 Gy×5 次照射, 或阴道黏膜下 5 mm 处 7 Gy×3 次或 5.5 Gy×4 次照射。虽然处方剂量定义在离阴道黏膜下 0.5 cm 的 7 Gy×3 次照射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。

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

(4) 根治性放疗时的近距离放疗建议采用图像引导以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 50 Gy 以上, 同时适当补充子宫颈和阴道剂量, 如子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-T<sub>2</sub> 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、子宫颈及阴道上段 1~2 cm。如果采用单纯后装腔内放疗时, 建议 CTV 的 D90 至少达到 48 Gy。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 65 Gy, 如果使用 MRI 图像引导, GTV 的 D90 至少达到 80 Gy。

#### 4. 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。

## 六、生存者管理原则

### 1. 原则

(1) 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。应在治疗的早期与患者沟通, 随后定期交流。

(2) 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。

(3) 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并涉及躯体、精神、心理、社会的相关影响, 需长期系统管理。

## 2. 躯体影响

(1) 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。

(2) 子宫内膜癌化疗药物主要包括卡铂、紫杉醇和多柔比星，这些药物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。

(3) 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）靠近放射野器官继发性肿瘤。

(4) 免疫治疗和靶向药物的应用增多，长期影响尚不清楚。

(5) 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。

## 3. 社会心理影响

患癌后的社会心理影响包括心理影响（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）。

## 4. 临床处理

(1) 子宫内膜癌生存者应接受长期管理，强化慢病管理理念，加强心血管危险因素监测，接受常规疫苗接种，采用健康的生活方式。

(2) 为了评估妇科癌症的晚期和长期影响，临床医师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 and（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）。

(3) 建议在放疗后使用阴道扩张器和润滑剂。

(4) 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。

(5) 所有参与生存者照护的临床医师，包括社区医师，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。

## 参考文献

- [1] PEUNGJESADA S. Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma[J]. J Comput Assist Tomogr, 2009, 33 ( 4 ) : 601–608.
- [2] OAKNIN A, BOSSE T J, CREUTZBERG C L, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33 ( 9 ) : 860–877.
- [3] JOSE ALEJANDRO RAUH-HAIN, SARAH C CONNOR, JOEL T CLEMMER, et al. Trends in treatment of uterine serous cancer in the medicare population[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25 ( 6 ) : 1023–1030.
- [4] MICHAEL S GEE, MOSTAFA ATRI, ANDRIY I BANDOS, 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[J]. Radiology, 2018, 287 ( 1 ) : 176–184.
- [5] VIKRAM RAO BOLLINENI, SIGMUND YTRE-HAUGE, OKSANA BOLLINENI-BALABAY, et al. High diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis of the literature[J]. J Nucl Med, 2016, 57 ( 6 ) : 879–885.
- [6] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106: 413–425.
- [7] BAKKUM-GAMEZ J N, GONZALEZ-BOSQUET J, LAACK N N, et al. Current issues in the management of endometrial cancer[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83: 97–112.
- [8] EDGE S B, BYRD D R, COMPTON C C. AJCC cancer staging manual[M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Uterine Neoplasms.v.2.2024[C/OL]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf).
- [10] 中国研究型医院学会妇产科专业委员会. 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.
- [11] WALKER J L, PIEDMONTE M R, SPIRTOS N M, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 5331-5336.
- [12] KORNBLITH A B, HUANG H Q, WALKER J L, 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: 5337-5342.
- [13] GALAAL K, BRYANT A, FISHER A D, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 9: CD006655.
- [14] SCALICI J, LAUGHLIN B B, FINAN M A, et al. The trend towards minimally invasive surgery (MIS) for endometrial cancer: an ACS NSQIP evaluation of surgical outcomes[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136: 512-515.
- [15] FADER A N, WEISE R M, SINNO A K, et al. Utilization of minimally invasive surgery in endometrial cancer care: a quality and cost disparity[J]. Obstet Gynecol, 2016, 127: 91-100.
- [16] 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.
- [17] 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[J]? Gynecol Oncol, 2009, 113: 163-169.
- [18] 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[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129: 38-41.
- [19] HOLLOWAY R W, ABU-RUSTUM N R, BACKES F J, 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: 405-415.
- [20] KIM C H, SOSLOW R A, PARK K J, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel

- lymph nodes during endometrial cancer staging[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23: 964–970.
- [21] ROSSI E C, KOWALSKI L D, 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: 384–392.
- [22] 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: 196–202.
- [23] SOLIMAN P T, WESTIN S N, DIOUN S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146: 234–239.
- [24] FRUMOVITZ M, PLANTE M, LEE P S, 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[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19: 1394–1403
- [25] LIANG S, WANG Z, CHEN J, et al. Carbon nanoparticles combined with indocyanine green for sentinel lymph node detection in endometrial carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2021, 1–9.
- [26] PERSSON J, GEPPERT B, LÖNNERFORS C, et al. Description of a reproducible anatomically based surgical algorithm for detection of pelvic sentinel lymph nodes in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147 ( 1 ) : 120–125.
- [27] KUMAR S, PODRATZ K C, BAKKUM-GAMEZ J N, 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.
- [28] OLAWAIYE A B, MUTCH D G. Lymphnode staging update in the American Joint Committee on Cancer 8th Edition cancer staging manual[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150: 7–8.
- [29] DEBOER S M, POWELL M E, MILESHKIN 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.
- [30] MATEI D, FILIACI V, RANDALL M E, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial

- cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 ( 24 ) : 2317–2326.
- [31] MILLER D S, FILIACI V L, MANNEL R S, 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.
- [32] FADER A N, ROQUE D M, 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[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 ( 15 ) : 3928–3935.
- [33] 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.
- [34] MERIC-BERNSTAM F, MAKKER V, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2–expressing solid tumors: primary results from the DESTINY–PanTumor 02 phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 ( 1 ) : 47–58.

# 讨 论

## 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，在我国仅次于子宫颈癌，位居第2。子宫内膜癌多见于老年女性，高发年龄为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排液，确诊时多为早期，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FIGO 2023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迈到一线治疗，显著改善了患者生存率。但是，应该看到子宫内膜癌总体死亡率并未降低。因此，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、发病危险因素、筛查

### （一）流行病学

子宫内膜癌是三大妇科恶性肿瘤之一，发病率在发达国家居妇科肿瘤首位，在中国居第2位。过去30年，子宫内膜癌的发病率增加了132%<sup>[1]</sup>。2020年全球新发病例41.7万<sup>[2]</sup>，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。近年来，我国发达城

市发病率上升明显,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 岁以下患者增长较快<sup>[3]</sup>。我国 8 家医院数据显示子宫内膜癌平均发病年龄为 53.5 岁,年龄 < 45 岁者高达 11%<sup>[4]</sup>。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死亡率为 34% (21 000/62 000),而发达国家死亡率为 21% (29 000/136 000)<sup>[5]</sup>。2020 年,欧洲每 10 万人中有 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%<sup>[5]</sup>。国家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%<sup>[6]</sup>。

## (二) 发病危险因素

肥胖、糖尿病和高血压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,如无孕激素拮抗的雌激素暴露、他莫昔芬的长期使用,以及功能性卵巢肿瘤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 5 kg,罹患子宫内膜癌的风险将提高 54%<sup>[7]</sup>。据统计,体重指数 (body mass index, BMI) 为 24.0 ~ 29.9 kg/m<sup>2</sup> 时,子宫内膜癌风险增加 1.5 倍; BMI 为 30.0 ~ 34.9 kg/m<sup>2</sup> 时,风险增加 2.5 倍; BMI 为 35.0 ~ 39.9 kg/m<sup>2</sup> 时,风险增加 4.5 倍; BMI ≥ 40.0 kg/m<sup>2</sup> 时,风险增加 7.1 倍以上。

在发展中国家,肥胖发病率不断增高,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殖。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他途径合成雌激素,造成相对高雌激素状态<sup>[8]</sup>。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风险。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%<sup>[9]</sup>。

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,向心性肥胖者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 495 477 例患者随访 16 年的研究表明，高 BMI 值（ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ）子宫内膜癌患者死亡相对危险为正常体重患者的 6.25 倍<sup>[10]</sup>。

## 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种高水平状态，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的发病风险。一项研究回顾分析了 752 例子宫内膜癌患者与 2606 例非子宫内膜癌患者的糖尿病病史，结果显示，子宫内膜癌患者中 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，不考虑其他（如肥胖等）因素，糖尿病患者罹患子宫内膜癌的风险明显增加<sup>[11]</sup>。

## 3. 高血压

高血压与糖尿病和肥胖曾共同被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风险<sup>[12]</sup>；

也有研究认为，高血压患者患子宫内膜癌的风险是血压正常者的 1.60 倍<sup>[13]</sup>。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 例的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<sup>[14]</sup>。

## 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% 子宫内膜癌的发生与林奇综合征相关，林奇综合征常为错配修复基因 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2* 的胚系突变。携带 *MLH1* 突变者 70 岁时肿瘤累积发病风险为 46% ~ 54%，携带 *MSH2* 突变者为 21% ~ 51%<sup>[15]</sup>，携带 *MSH6* 突变者为 16% ~ 49%，携带 *PMS2* 突变者为 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 70 岁时的累积发病风险为 19%<sup>[16]</sup>。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<sup>[17]</sup>。

## 5. 无孕激素拮抗的雌激素暴露

雌激素的重要作用之一是刺激子宫内膜增生。生育期女性周期性孕激素拮抗和有规律子宫内膜脱落，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<sup>[18]</sup>，共有超过 16 000 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风险比为 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 例乳腺癌术后发生子宫内膜癌的数据。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<sup>[19]</sup>。

## 7. 分泌雌激素的卵巢肿瘤

部分卵巢性索间质肿瘤细胞可分泌内源性雌激素，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在随访过程中被诊断出子宫内膜增生或子宫内膜癌<sup>[20]</sup>。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 1 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<sup>[21]</sup>。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年内生产和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)<sup>[22]</sup>。

### 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<sup>[23]</sup>。IWHs的研究显示，初潮 $\geq 15$ 岁者子宫内膜癌发病风险为初潮 $\leq 10$ 岁者的1/3，绝经年龄 $\geq 55$ 岁者发病风险为 $\leq 45$ 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<sup>[21]</sup>。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)者子宫内膜癌发病风险显著升高。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<sup>[24]</sup>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升高(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的因素。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<sup>[25]</sup>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的风险轻度升高(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的因素。

## (三) 筛查

随着子宫内膜癌发病率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，对降低发病率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风险人群进行筛查，而对普通人群是否进行普筛存在争议。

(1) 普通人群：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。

(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 $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>、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。

(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升高，终身累积风险为 15%~60%。

## 2. 筛查方法

(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，其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 (transvaginal color Doppler sonography, TVCDS) 可检测子宫内膜厚度，肿瘤是否穿透子宫浆膜层或是否累及子宫颈管，以及子宫内膜病变在宫腔内的大小、位置、肌层浸润程度等，诊断符合率为 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度<sup>[26]</sup>。当子宫内膜不均质、有宫腔积液、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，子宫内膜厚度随月经呈现周期性变化，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筛方法，仅作为风险增加人群及高危人群的初步评估。

(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，具有不扩张子宫颈、出血少、痛感小、无须麻醉、操作方便和患者耐受性好等优点。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为 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%<sup>[27]</sup>，研究者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师进行病理诊断。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，可以取到内膜腺体从而进行子宫内膜微量组织学检查，以提高其诊断准确性，详见下文“临床特征、诊断”中的内容。

(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，甚至作为早期诊断的方法。中国人群报道 TVCDS 联合 DNA 甲基化检测可进一步提高敏感度，为 100.0% (95%CI 93.6% ~ 100.0%)，但不能改善特异度，为 59.8%<sup>[28]</sup>。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。

(4) 林奇综合征筛查：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。对 6350 例林奇综合征易感基因突变携带者的流行病学研究发现，该人群 70 岁时子宫内膜癌累积发病风险为 12% ~ 47%，平均发病年龄为 50 岁<sup>[29]</sup>。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. 筛查的临床标准

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，之后对其修正形成 Amsterdam II 标准。符合以下标准考虑林奇综合征：①家系中有  $\geq 3$  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  $\geq 1$  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%)。后来又有修订的 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  $< 60$  岁结直肠癌患者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 $\geq 1$  例一级亲属确诊结直肠癌。⑤确诊 HNPCC 相关肿瘤时 $< 50$  岁。⑥ $\geq 2$  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信息的准确性，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 年）指南中，基于肿瘤个人史或家族史的林奇综合征评估标准：①已知家族性林奇综合征致病突变。②结直肠或子宫内膜癌患者若伴 A. 诊断年龄 $< 50$  岁；B. 同时性或异时性林奇综合征相关肿瘤（任何年龄）；C. 1 例一级或二级亲属林奇综合征相关肿瘤年龄 $< 50$  岁；D.  $\geq 2$  例一级或二级亲属任意年龄诊断为林奇综合征相关肿瘤。③符合以下家族史：A.  $\geq 1$  例一级亲属诊断林奇综合征结直肠癌或子宫内膜癌年龄 $< 50$  岁；B.  $\geq 1$  例一级亲属诊断林奇综合征结直肠癌或子宫内膜癌伴有同时性或异时性林奇综合征相关肿瘤；C.  $\geq 2$  例一级或二级亲属诊断林奇综合征相关肿瘤，其中 $\geq 1$  例诊断年龄 $< 50$  岁；D.  $\geq 3$  例一级或二级亲属任意年龄诊断为林奇综合征相关肿瘤。④林奇综合征风险预测模型风险升高：A. 基于模型评估患者 *MMR* 基因致病突变的风险 $\geq 5\%$ （PREMM5、MMRpro、MMRpredict）；B. 结

直肠癌和（或）子宫内膜癌患者，PREMM5 $\geq 2.5\%$  应考虑 MGPT；C. 未患结直肠癌和（或）子宫内膜癌患者，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、新一代测序方法（next-generation sequencing, NGS）或免疫组化（immunohistochemistry, IHC）确定的 dMMR。

2019 年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

### （1）检测方法

1) dMMR 检测原则：*MMR* 蛋白 MLH1、MLH2、MSH6 和 PSM2 免疫组化检测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% 的林奇肿瘤呈现 MSI-H 和（或）IHC 至少 1 个 *MMR* 蛋白表达缺失，部分散发的内膜癌由于 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 检测林奇已知的 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 MLH1 和（或）

PMS2 IHC 需要行肿瘤组织 MLH1 甲基化或胚系基因检测；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；若临床高度怀疑林奇综合征但 IHC 筛查正常，考虑遗传咨询和检测。

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 (Bethesda/NCI) ~ 7 个 (Promega) 微卫星位点检测]，双核苷酸微卫星位点特异度可能低于单核苷酸位点。PCR 检测方法检测 MSI 的特异度为 90.2%，敏感度为 85%；较 PCR 方法 (5 ~ 8 个微卫星位点)，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，则经 NGS 确认的 MSI 不再需 IHC 或 MSI-PCR 核实。

3) 基因突变检测原则：近年来，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 可以同时多种基因检测，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) 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进行诊断，可根据术前活检标本行 dMMR 检测。

### 3. 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。对于子宫内膜癌的筛查，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，可考虑使用口服避孕药降低子宫内膜癌的发病风险，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侧附件切除，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生风险。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，由位于 10q23 的 *PTEN* 基因突变引起，在 90% 满足诊断标准的患者中均发现其由该基因突变引起。Cowden 综合征发病率为 1/200 000 ~ 1/250 000。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。

对 Cowden 综合征患者的监测，美国 NCCN 指南推荐包括：从 25 岁开始每个月 1 次的乳房自我检查和半年 1 次的临床乳房检查；35 岁开始增加每年乳腺 X 线检查或乳腺 MRI 检查、结肠镜检查、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、病理学与分子分型

### （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）。

这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。子宫内膜样癌是子宫内膜癌最常见的组织学类型，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（atypical hyperplasia, AH）或子宫内膜上皮内瘤变（endometrial intraepithelial neoplasia, 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（endometrial glandular dysplasia, EmGD）可能是浆液性癌的癌前病变<sup>[30]</sup>。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。

近年来，人们逐步认识到子宫内膜癌二元理论尚存在一些缺陷，有待新的分类。2014 年，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—2014 年 WHO 的病理分类标准，子宫癌肉瘤未归入子宫内膜癌，其属于子宫混合性上皮-间叶肿瘤。但多数病理学家认为子宫癌肉瘤的肉瘤成分是由癌成分去分化所致，属化生癌，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《女性生殖器肿瘤分类(第5版)》，在子宫内膜癌分类中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，将其列为子宫内膜样癌的亚型。新增加了4种类型：中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌和胃肠型黏液性癌。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。最近有研究提出毛发基质样子宫内膜样癌的概念，其属于高级别子宫内膜样癌的一种特殊类型，侵袭性较强，预后不良<sup>[31]</sup>。

### 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。子宫浆液性癌多有p53突变，Ki-67指数较高，预后不良。子宫浆液性癌可与子宫内膜样癌混合存在，浆液性成分超过10%时表现为浆液性癌生物学行为。子宫浆液性上皮内癌(serous endometrial intraepithelial carcinoma, 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与子宫浆液性癌有相似的分子遗传学改变，即常发生p53突变，推测三者为子宫浆液性癌逐渐进展的过程<sup>[30]</sup>。子宫浆液性癌分化程度不再区分，其生物学和临床行为与卵巢高级别浆液性癌类似，常沿输卵管转移至腹膜。子宫浆液性癌预后不良，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，呈现中至重度异型性。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

子宫内膜未分化癌约占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

分裂象多见。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。癌性成分通常为浆液性癌或内膜样癌，也可为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，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去分化而来，属于上皮性癌。当肉瘤成分多于 50% 时，称为以肉瘤为主的癌肉瘤。癌肉瘤预后不良，以肉瘤为主的癌肉瘤预后更差，总体 5 年生存率在 25% 左右。

### 6. 混合性腺癌

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 1 种成分是透明细胞癌或浆液性癌，每种成分至少超过 10%。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的比例 < 1%。中肾管样腺癌与中肾管腺癌为 2 种不同的类型，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，一般发生于子宫颈，宫内膜极其罕见。中肾管样癌组织学形态多样，典型者在腺腔内可见嗜酸性胶体样物质的小腺体和小管。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，TTF-1 核阳性，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胃型或肠型腺体组成，可含有杯状细胞和丰富的嗜伊红或透明胞质，细胞核异型性可高可低，预后不良。

### 9. 鳞状细胞癌

占比 < 0.5%，可能与慢性炎症、长期子宫积液、既往放疗相关，但与 HPV 相关性不明（大多数学者认为不相关）；可能表现为尖锐湿疣样外观，因角化呈现白色切面；侵袭性强，预后不良。

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于胃肠道的类癌；高级别神经内分泌肿瘤又分为小细胞和大细胞两种类型，均预后不良。

## （二）子宫内膜癌病理相关问题

### 1. 子宫内膜癌腹水 / 腹腔冲洗液细胞学检查

FIGO 1988 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，FIGO 2009 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) 标本处理和制备及用途：①新鲜腹水采集后短时间内送检细胞学可不固定，4℃下可保存更久，即使过夜也不影响细胞形态学、免疫细胞（immunocytochemistry, ICC）、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，因为其无保护细胞的平衡缓冲作用，故建议务必妥善保存，并立即送检制片。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。

(2) 腹水 / 腹腔冲洗液细胞形态学诊断：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的腹水 / 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、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。临床上分化差的肿瘤细胞黏附性下降，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 染色具有特异性，出现在腹水 / 腹腔冲洗液中有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与石蜡切片诊断的符合率为 50% ~ 80%。符合率不高与多种因素有关，如制片不佳、取材局限、时间限制、病灶较小（ $\leq 0.2$  mm）等，因此有学者

和病理学专家不建议对子宫内膜与子宫颈进行冷冻切片。

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、是否有外源性内分泌激素治疗，以及既往是否有手术治疗、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。

术中冰冻切片诊断的目的除了提供病理诊断结果外，还可为临床医师决定手术范围提供参考。根据送检标本的不同，术中冰冻切片提供的信息也不同：肿瘤的组织学类型、分级、肌层浸润深度、子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有所帮助。病理与临床医师之间的沟通很有必要。

### 3. 子宫内膜标本规范评估的注意事项

（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，如常染色体显性遗传的林奇综合征，该病与 MSI 有关。林奇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。

（2）病理标本取材注意事项：子宫内膜癌患者术后均需

要剖视子宫标本，沿子宫纵轴，用纱布蘸去血迹及分泌物，子宫颈及子宫腔呈“Y”形剖开；也可用镊子竖起子宫，子宫颈朝上，宫体朝下，用手术刀沿着两侧（3 点和 9 点）把子宫切成两半。首先，辨认出子宫峡部，了解有无异常；其次，观察子宫颈管情况，是否有病灶累及或原发于子宫颈的病变存在；最后，观察宫腔子宫内膜病变部位，寻找到病灶后，每 3～5 mm 沿表面垂直切开至浆膜面，了解有无肌层浸润，取浸润最深处做冰冻检查。

（3）分段诊刮留取标本注意事项：对于子宫异常出血患者行分段诊刮时应知晓即使有经验的医师行分段诊刮，标本的准确性也只有 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子宫异常出血的原因是来源于子宫颈还是来源于子宫内膜，如为子宫内膜病变考虑其是否累及宫颈管：①先留取子宫颈管组织标本，子宫颈长为 2.5～3 cm，绝经后患者子宫颈管较长，术前明确子宫颈管长度，最好在超声监护下完成子宫颈管搔刮术，搔刮子宫颈管 2～3 圈。②子宫颈管标本组织过少时，应直接放置于标签纸上（不是放在纱布上），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。

（4）宫腔镜检查子宫内膜癌留取标本注意事项：①术前应先行子宫颈管搔刮，留取子宫颈组织。②宫腔镜下仔细观

察子宫峡部位置，明确子宫颈有无异常，对可疑部位取活检。

③仔细评估子宫腔情况，鉴于有 30% ~ 40% 的子宫内膜不典型增生（atypical hyperplasia, AH）合并子宫内膜癌，对于子宫内膜病灶尽可能多取材，以提高诊断的准确性。④绝经后患者，伴有子宫内膜增厚、宫颈闭塞、子宫内膜炎时，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子宫内膜癌

子宫内膜不典型增生是子宫内膜癌的癌前病变，有研究显示，不典型增生患者同时伴有子宫内膜样癌或在 2 年内进展为癌的风险为 40% ~ 50%。相反，初始诊断为不伴不典型增生的患者进展为子宫内膜样癌的风险小于 1%<sup>[32]</sup>。因此，临床中对于子宫内膜增生中伴有不典型增生且无生育要求者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，不伴不典型增生并发内膜癌的概率 < 5%，不典型增生合并内膜癌的概率为 25% ~ 33%。迄今为止规模最大的前瞻性队列研究发现，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%<sup>[33]</sup>。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<sup>[34]</sup>，但也有研究表明，在诊断为不典型增生的女性中，由于病理诊断的错误，也可能发生高风险或侵袭性内膜癌和

淋巴结转移<sup>[35]</sup>。因此，若术前不能准确评估内膜病变情况，则有导致治疗不足及二次手术的可能。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<sup>[36]</sup>。

#### 5. 子宫内膜样癌的组织学分级

（1）内膜样癌的组织学分级是除分型与分期等参数之外，预测内膜样癌恶性度或预后的另一重要指标，包括肿瘤的形态结构和细胞核特点，即组织学分级和细胞核分级，均可用于内膜活检或手术切除标本。目前的内膜样癌组织学分级来自于对内膜样癌（包括多种亚型）组织形态与预后价值的研究，但不宜在其他类型中应用。浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌 / 去分化癌、癌肉瘤等无须分级，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（Gynecologic Oncology Group, 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 ≤ 5%；2 级，实性生长区占 6% ~ 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，FIGO 1988 提出 1 级、2 级内膜癌中如出现显著细胞核不典型性时，可向上提升组织学分级 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。鉴于结构为 1 级而核级为 2 级的肿瘤并不增

加复发风险，1995 年 FIGO 明确提高组织学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 级核在肿瘤中需超过 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 < 7%。此外，内膜样癌的组织学分级应常规列入病理诊断报告<sup>[37]</sup>。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。WHO 2020 版正式将 1 级、2 级统称为低级别，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，分级越高预后越差。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<sup>[37]</sup>。

## 6. 淋巴结病理超分期

前哨淋巴结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性淋巴结并予以显示<sup>[38]</sup>。该技术能够减少系统性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；提供病理超分期<sup>[39]</sup>。

病理超分期是使用连续病理切片 HE 染色、免疫组化、逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, 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，发现常规组织病理学中没有发现的转移<sup>[40]</sup>。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%<sup>[41]</sup>。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 μm 行两个层面的厚 5 μm 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 (American Joint Committee on Cancer, 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<sup>[42]</sup>。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

子宫内膜息肉有 11% ~ 30% 合并子宫内膜增生, 2.5% ~ 6.5% 伴有腺体不典型增生, 也可发生 SEIC 和 EmGD。子宫内膜息肉伴内膜癌的发生率为 0.5% ~ 3%, 特别是绝经后阴道流血及子宫内膜息肉较大为高危因素。子宫内膜息肉可见内膜癌局限于息肉中, 亦可和息肉外的子宫内膜癌同时发生。他莫昔芬相关内膜癌的发生率明显高于一般子宫内膜息肉。子宫内膜息肉伴有的内膜癌大多数为内膜样癌(87%), 也有浆液性癌(9%), 极少数可见透明细胞癌及癌肉瘤<sup>[43]</sup>。

### 8. 子宫内膜癌累及宫颈管

子宫峡部也被称为子宫下段, 为子宫体和子宫颈内膜之间的过渡, 子宫峡部可能同时存在宫体和子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, 峡部下端更接近子宫颈管黏膜。发生于子宫峡部的上皮性恶性肿瘤, 或子宫内膜下段癌和子宫颈管腺癌在临床上经常难以区分, 两者处理原则也不同。在 FIGO 2009 子宫内膜癌分期中, 子宫颈间质受累为 II 期, 当子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<sup>[44-45]</sup>, 子宫内膜癌仅累及子宫颈黏膜或腺体仍为 I 期, 不增加复发风险<sup>[46]</sup>。子宫内膜癌累及子宫颈主要通过黏膜表面或间质直接蔓延的方式, 由于子宫下段与子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(子宫颈或子宫下段)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。

(1) 子宫颈是否受累: 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, 无法见到典型的内膜样间质细胞与小动脉分化; 肿瘤表面或上下两端发现子宫颈管型上皮表明子宫颈受累。但在诊断时不建议笼统报告为“子宫颈受累”, 需要明确是否有子宫颈间质浸润。

(2) 子宫颈间质受累: 通常要求浸润深度超出正常子宫颈管黏膜的范围, 未超出上述范围者一般视为子宫颈黏膜受累, 即便是子宫颈黏膜中出现大片肿瘤浸润, 但未超出深部黏膜范围(肿瘤下方仍有子宫颈腺体)时, 只能诊断黏膜受累, 而无间质浸润<sup>[47]</sup>。有时子宫下段与子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以进行判断。

(3) 子宫颈淋巴脉管受累：子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。子宫颈管中游离的癌组织可能来自内膜肿瘤组织的脱落，不能作为子宫颈受累的证据。

(4) 子宫颈原发的鉴别：子宫下段内膜样癌是否累及子宫颈，必须与子宫颈原发 HPV 相关腺癌鉴别。这种鉴别除了在形态学有一定帮助外，免疫组化 p16 和 ER，以及 HPV 原位杂交可以明确诊断。子宫下段内膜样癌一般表现为 p16 非块状阳性、ER 强阳性和 HPV 阴性；而子宫颈原发腺癌则相反，表现为 p16 块状阳性、ER 阴性和 HPV 病毒阳性。以往“子宫下段内膜样癌”的预后往往比同级别的宫体内膜样癌差，其主要原因可能是子宫颈腺癌的漏诊。

### 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) 的概念于 1980 年被提出，机制尚不明确。SEOC 进一步细化归为 3 类：A 类，卵巢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。对于 A 类内膜样癌累及内膜和卵巢的双原发癌，可

以参照 FIGO 2023 的标准：①子宫内膜癌局限在子宫，肌层浸润 < 50%。②无广泛脉管瘤栓和子宫颈间质侵犯。③内膜样癌累及一侧卵巢，无卵巢外病变。明显超过这一标准，多考虑子宫内膜癌转移至卵巢。但对于仅超过边界者，如肌层浸润 50% ~ 60%，能否诊断转移癌，需要慎重考虑，综合考量决定治疗方案<sup>[48]</sup>。非内膜样癌同时累及内膜和卵巢相对少见，可按传统方法来判断共发或转移。对于转移癌，一般来说，内膜癌转移到卵巢远远多于卵巢癌转移至内膜。当见到不同组织学类型的癌时，一般都是双原发，不必考虑转移。内膜样双原发癌分期为 IA3 期，一般为低级别，预后良好，仅手术即可获得良好的治疗效果，不需辅助治疗<sup>[49]</sup>。

### 10. 子宫内膜癌大网膜切除

特殊组织学类型占有子宫内膜癌的 10% ~ 15%，并且与子宫内膜样癌相比预后较差。这类 I ~ II 期癌症患者 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、混合性、中肾管样癌、胃肠型黏液性癌，均属侵袭性组织学类型。对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<sup>[50]</sup>。有研究显示 I 期浆液性癌、未分化癌和癌肉瘤患者，隐匿性（显微镜下）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<sup>[51]</sup>；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<sup>[51]</sup>。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 期浆液性癌和癌肉瘤患者行大网膜切除术<sup>[52]</sup>。2023 年 NCCN 指南推荐浆液性癌、透明细胞癌或癌肉瘤的患者行大网膜活检术。本指南推荐特殊病理类型子宫内膜癌患者应行大网膜切除术或大网膜活检术。

### 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 (atypical hyperplasia, AH) / 子宫内膜上皮内瘤变 (endometrial intraepithelial neoplasia, 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，在结构上，若有筛网状、绒毛腺样、迷路样、腔内乳头和融合性生长，并且超过 2 mm 时，倾向于内膜样癌的诊断；当然若见到间质浸润时，内膜癌的诊断就可确立，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<sup>[37]</sup>。

(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网状、绒毛腺样、迷路样等结构，或细胞核异型性明显时，AH/EIN 的诊断也应特别谨慎。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：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，或呈桑葚状，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。当细胞核异型性大时，要注意与透明细胞癌鉴别。

(6) 子宫内膜样癌伴黏液样改变：伴有黏液样改变的子

宫内膜癌，具有与子宫内膜癌相同的分子改变和预后，因此已归入子宫内膜样癌亚型中而不再单独分类为黏液样癌，也不做内膜样癌伴黏液分化的诊断。

### （三）分子分型

传统组织学分类和分级重复性低、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（the cancer genome atlas, 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。在子宫内膜癌的病理报告、风险评估、诊疗流程中有必要加入 TCGA 分子特征<sup>[53]</sup>，应该重视子宫内膜癌 TCGA 分子分型的临床应用。目前国内尚缺乏统一的分子分型标准，还没有形成国内相关的临床指南及专家共识。子宫内膜癌分子分型的临床应用是一个不可避免的发展趋势。

1983 年 Bohkman 提出的 I 型和 II 型二元分类成为过去 40 年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，这给临床治疗带来很大困扰。I 型和 II 型定义标准相对模糊，重复性低，部分子宫内膜样癌兼具两型特征，难以明确区分。由于采用的病理诊断标准

不同、相同标准的不同主观理解，以及形态学特征模糊引起诊断的一致性较低，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，但其生物学行为则是非子宫内膜样癌。同时，不少病理医师也观察到并不是所有子宫内膜浆液性癌（endometrial serous carcinoma, ESC）的癌灶周围内膜都是萎缩性的，有时可见增生性内膜，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 *p53* 突变<sup>[37]</sup>。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分子分型，对 373 例子宫内膜癌（307 例子宫内膜样癌，53 例子宫内膜浆液性癌，13 例混合性癌）进行了大规模、全面、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<sup>[54]</sup>。各种分子亚型在预后上存在显著差异。

(1) *POLE* 超突变型: *POLE* 超突变型分子特征包括基因超突变率 ( $232 \times 10^{-6}$  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* 基因突变, 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<sup>[55]</sup>。

(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 ( $18 \times 10^{-6}$  突变 /Mb), 同时伴 *PTEN* 低表达, 大部分是由 *MLH1* 启动子甲基化引起的, 其中 23.1% 伴 *ARID5B* 基因突变, 少许 *CTNNB1*、*PPP2R1A*、*FBXW7* 和 *p53* 基因突变, 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。

(3) 低拷贝数型: 分子特征为基因低突变率 ( $2.9 \times 10^{-6}$  突变 /Mb)、微卫星稳定及低基因拷贝数, 52% *CTNNB1* 基因突变, 多发生在子宫内膜样癌中, 生存预后一般。

(4) 高拷贝数型: 分子特征为基因高拷贝数及低突变率 ( $2.3 \times 10^{-6}$  突变 /Mb), 主要表现为 > 90% 的患者存在 *p53* 基因突变, 且细胞周期相关基因转录活性在 4 种分型中最高, 主要组织学特征为子宫内膜浆液性癌和 25% 的高级别子宫内膜样癌及混合性癌, 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、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, 近年来这一检测已被广泛用于林奇综合征相关肿瘤的筛查, 获得与分子检测基本一致的结果<sup>[56]</sup>。任何一种 MMR 蛋白的表达缺失提示有 MSI-H。对高拷贝数型肿瘤的识别可通过 *P53* 免疫组化进行, 高级别癌伴 *p53* 突变者预后不良, 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。

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 Trans-PORTEC 项目分型，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（图 5、图 6）。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，因此子宫内膜癌的分子分型只有 1 种，就是 TCGA 分子分型，但是替代的算法已有多种。

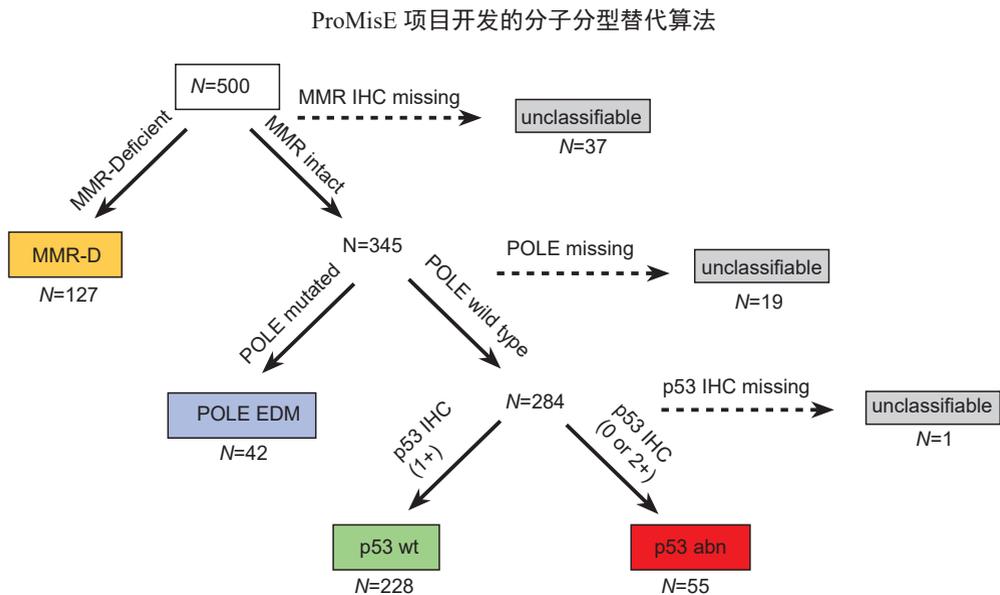


图 5 分子分型算法流程（ProMisE 项目）

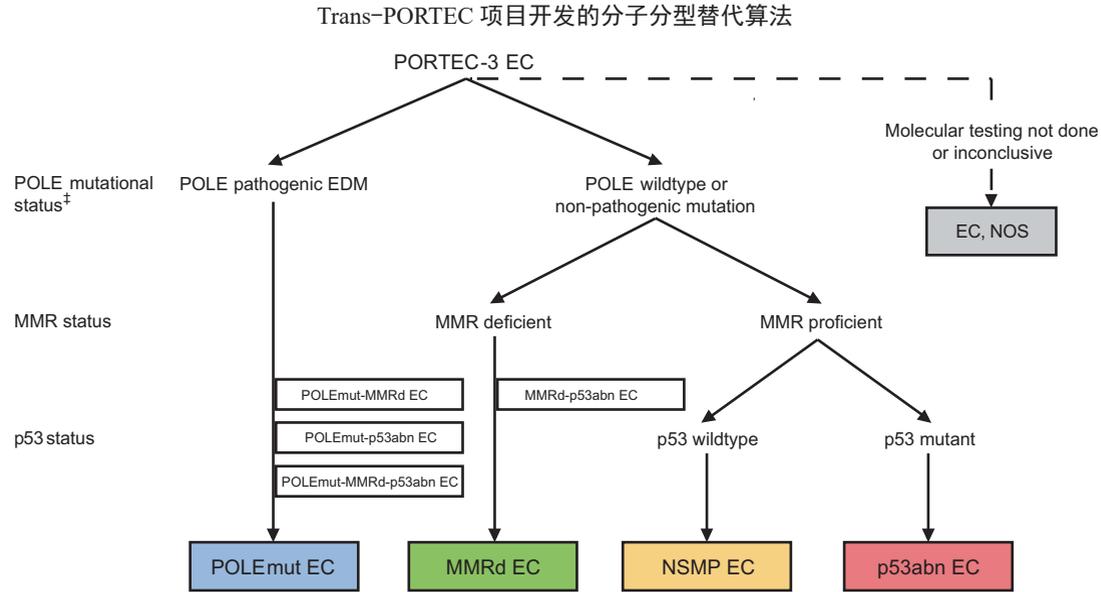


图 6 分子分型算法流程 (Trans-PORTEC 项目)

### 3. 临床常用两种替代算法

(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<sup>[57]</sup>。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<sup>[58]</sup>。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<sup>[59-60]</sup>。

(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、*POLE* 校对区突变型 (*POLE* proofreading-mutant) 及无特异性分子改变型 4 类, 大致对应于 TCGA 分型中的 CNH 型、MSI 型、*POLE* 超突变型及 CNL 型<sup>[61]</sup>。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 Trans-PORTEC 分型。该分型将患者分为 3 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 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 *p53* 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<sup>[62]</sup>。

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 *p53* 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 *p53* 基因大片段缺失<sup>[63]</sup>。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, 各组肿瘤之间的分子改变有时并非截然分开, 如 *POLE* 超突变型也可以同时携带 *p53* 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, 则对同时包含多个基因组突变 (*POLE* 突变、dMMR 或 *p53* 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。这一检测流程也是子宫内膜癌 NCCN 指南所推荐的流程。因此, 内膜癌分子分型的关键是首先建立有效统一的 *POLEmut* 的检测方法。

#### 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 (*POLEmut*) 与 TCGA 分型一致; 错配修复缺陷型与 MSI-H 型一致; *p53* 突变 / 异常型 (*p53mut/abn*) 与高拷贝数型一致; 无特异性分子改变型与低拷贝数型一致。

(1) *POLE* 超突变型 (*POLEmut*): 本型占 5% ~ 10%。

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浸润淋巴细胞（ $\geq 40$  个 / 10HPF）或肿瘤周围淋巴细胞浸润<sup>[64]</sup>。*POLE* 超突变型大部分是微卫星稳定（65% ~ 77%），但是 23% ~ 35% 的肿瘤同时携带了 *p53* 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 *p53abn* 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<sup>[65-67]</sup>。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<sup>[63,68]</sup>。PORTEC-2 临床试验中纳入了 427 例高中危风险组子宫内膜癌患者，其中 *POLE* 超突变型患者的 10 年癌症相关生存率为 100%，而 *p53abn* 型为 62.3%（ $P < 0.001$ ）<sup>[61,69]</sup>。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度，而是表现出对核苷酸类似物阿糖胞苷和氟达拉滨更高的敏感度，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<sup>[70]</sup>。

（2）微卫星不稳定高突变型（错配修复缺陷型）：本型占 20% ~ 25%。多见于高级别子宫内膜样癌，伴广泛 LVSI、明显的肿瘤浸润淋巴细胞和伴微囊性、伸长及碎片状浸润。体重指数高，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 3 种原因导致：*MLH1* 启动子甲基化 [散发型亚群（sporadic tumor）]、*MMR* 基因体系突变 [林奇样亚群（Lynch-like tumor）] 和 *MMR* 基因胚系突变 [林奇亚群（Lynch tumor）]。3 个亚群具有显著的临床和生物学差异<sup>[56,71-72]</sup>。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<sup>[73]</sup> 在一项纳入 1024 例子宫内膜样癌的研究中发现，尽管 dMMR 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<sup>[62]</sup>。dMMR 型对免疫检查点抑制剂治疗应答率较高。

（3）低拷贝数型（无特异性分子改变型）：本型占 40% ~ 50%。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。Kurmit 等<sup>[74]</sup> 研究发现在预后差的 I ~ II 期低级别内膜癌中，*CTNNB1* 是复发的独立预后因素，84% 的 *CTNNB1* 突变肿瘤免疫组化显示  $\beta$ -catenin（*CTNNB1* 编码蛋白产物）核染色阳性。该研究结果提示 *CTNNB1* 突变的 EC 患者可能需要更为积极的治疗。

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) 高拷贝数型 (*p53* 突变 / 异常型, *p53abn*) : 本型占 15% ~ 20%。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 *p53abn* 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<sup>[75]</sup>。

与传统分类方式相比, 分子分型能够更加精准地预测子宫内膜癌患者的预后, 预测疾病特异度总生存率和无进展生存率方面具有高度一致性<sup>[54]</sup>。

### 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 *p53* 突变, 这也解释了此类患者预后很差的原因。然而, *p53* 突变见于 35% 的 *POLE* 超突变型子宫内膜癌, 预后良好。依此可见, 肿瘤的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确定浆液性癌的诊断。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<sup>[76]</sup>。首次推出了子宫内膜癌“分子分期”, 后者可直接变更 FIGO I ~ II 期的“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<sup>[51-52]</sup>。

### 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

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<sup>[77]</sup>。

(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，子宫内膜癌 FIGO 2023 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<sup>[78]</sup>。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。

(2) 手术方式选择：目前腹腔镜下全面分期手术是早期

内膜癌的最常用手术方式。2018 年，美国学者开展的 LACC 研究提示早期子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<sup>[79]</sup>。在子宫内膜癌腹腔镜手术中，上述危险因素同样存在。因此，是否有特定人群其预后受到手术方式的影响值得研究。近期有学者回顾性分析 TCGA 数据，提出在内膜癌患者中，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 *p53* 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内膜癌术式选择有指导作用<sup>[80]</sup>。推测是由于高突变负荷特征的内膜癌患者中，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 *p53* 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。这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符合率高于组织病理学诊断<sup>[81]</sup>。

(3) 保留生育功能治疗：有研究提示分子特征可影响早期内膜癌患者保留生育功能治疗的疗效<sup>[82]</sup>，57 例患者按 ProMisE 分型：*POLEmut* 型（2 例）、*dMMR* 型（9 例）、*NSMP* 型（45 例）、*P53abn* 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<sup>[83]</sup>，*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指标：一是指导预后，认为 P53abn 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<sup>[82,84-85]</sup>；三是指导治疗，POLEmut 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。

（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<sup>[86]</sup>。POLEmut 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<sup>[87-88]</sup>。P53abn 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<sup>[53]</sup>。在术后需要辅助治疗的患者中，仅 P53abn 型患者

在盆腔外放疗的基础上加用化疗中受益，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<sup>[89-90]</sup>。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 POLEmut 型及 P53abn 型调整风险分层和辅助治疗处理<sup>[51]</sup>。

（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。POLEmut 型和 dMMR 型肿瘤突变负荷较高，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<sup>[91]</sup>。分子分型提示，内膜癌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<sup>[92]</sup>。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、TMB-H、PD-1 或 PD-L1 表达、肿瘤浸润淋巴细胞等的有效性及检测和判定标准，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岁妇女占5%～10%。询问病史时应重视以下发病高危人群：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，特别是应用无孕激素对抗的雌激素替代治疗者，长期应用他莫昔芬者，有子宫内膜癌家族史者，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。对于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以下几种。

（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 $\geq 40$ 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越高。有症状的绝经后女性中约10%经活检证实存在子宫内膜癌<sup>[93-94]</sup>。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 $\geq 49$ 岁的阴道异常流血患者进行分析，发现有以上3种危险因素者，87%患有子宫内膜不典型增生或内膜癌，而3种危险因素均阴性的仅3%诊断为子宫内膜不典型增生或子宫内膜癌<sup>[95]</sup>。

围绝经期和40～45岁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、贫血和低热等恶病质表现。

#### 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，以及因炎症感染引起的排液。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）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。有研究显示子宫内膜活检与分段诊刮在诊断具有良好一致性，内膜活检的准确率为 91% ~ 99%<sup>[96-97]</sup>。分段诊刮更大的意义是判断子宫颈是否存在病灶，为临床分期提供依据。但 2009 年 FIGO 分期已将 II 期定义改为“病变累及子宫颈间质”，子宫颈黏膜受累不再为 II 期，而常规的分段诊刮中，是无法取得子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。

（2）子宫内膜细胞学检查：子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，如无明确意义的不典型腺细胞、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。但由于巴氏涂片易受多种因素影响，阻碍了 ECT 在诊断方面的应用。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 诊断内膜癌的敏感度优于直接涂片技术。LBC 使用“TYS 算法”检测内膜癌的临床能力与子宫内膜抽吸活检几乎相同<sup>[98]</sup>，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<sup>[99]</sup>提出非绝经患者子宫内膜 LBC 的样本标准为细胞簇  $\geq 10$  个、子宫内膜细胞  $\geq 30$  个/簇，绝经后患者标准为  $\geq 5$  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，无须子宫颈扩张，无须全麻，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。

负压型子宫内膜取样器以“Pipelle”为代表，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，便于进入子宫颈，不仅操作简便，也避免了扩张子宫颈带来的疼痛。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<sup>[100]</sup>进行大样本研究显示，对于诊断子宫内膜癌及其癌前病变 Pipelle，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<sup>[101]</sup>，使用 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，子宫颈细胞学或 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%<sup>[102]</sup>，但即使是正常的子宫内膜组织也有促癌基因突变<sup>[103]</sup>，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子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<sup>[104]</sup>。如 Li brush 毛刷，具有高灵敏度（92.7%）和特异度（98.2%）<sup>[105]</sup>。在进入宫腔前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，能最大限度降低不适感。

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得益于 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图像识别用于细胞学辅助诊断，其具有快速、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被广泛应用，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。

(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 Meta 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<sup>[106]</sup>，其中共纳入了 26 346 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%，特异度为 99.2%。近期的一项 Meta 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<sup>[107]</sup>，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可以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。

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<sup>[108-110]</sup>。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<sup>[109]</sup>，特别是当压力到达 100 ~ 150 mmHg 时。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 ( $RR=3.88$ )<sup>[110]</sup>。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宫介质时，使用宫腔镜活检，患者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，目前还存在争议。Biewenga 等<sup>[111]</sup>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 期子宫内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，腹腔细胞学阳性只有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 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：对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。

(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<sup>[51]</sup>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。

子宫内膜息肉伴内膜癌：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是否有内膜癌累及的金标准。宫腔镜诊断子宫腔内恶性病变具有成本效益高的优势<sup>[112]</sup>，可直视下观察宫腔形态，以及息肉的数量、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。

(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。对于一些能产生较高水平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子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、分化程度和可能的原发部位。

## 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，影像学对治疗方式没有太大的影响。但是随着新分期的使用，以及更多的个体化治疗方式的开展，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、MRI、CT检查和PET/CT检查等。

(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，但无特异度。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的最佳方法。一般情况下，绝经后妇女子宫内膜厚度的临界值为 4 ~ 5 mm，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 16 mm<sup>[113]</sup>。经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 > 5 mm，则无法判断是否存在病变，无法提供更多的信息。Dueholm 等<sup>[114]</sup>通过对 950 例绝经后子宫出血患者进行前瞻性研究证实，子宫内膜癌风险评分系统可识别或排除大多数子宫内膜癌。此子宫内膜癌风险评分系统包括 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，以及凝胶灌注超声（gel infusion sonography, GIS）后子宫内膜的规则性。校准良好的子宫内膜癌风险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%<sup>[115]</sup>。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）盆腔 MRI：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<sup>[116]</sup>。MRI 常规序列主要包括子宫轴位 T<sub>1</sub>WI、斜轴位及矢状位 T<sub>2</sub>WI。子宫内膜癌在 T<sub>2</sub>WI 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（dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI）和弥散加权成像（diffusion weighted imaging, DWI）等 fMRI 序列在子宫内膜癌分期中的价值受到重视。

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，可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<sup>[117]</sup>。同样 DCE-MRI 在预测肌层浸润和子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 T<sub>2</sub>WI，但敏感度相似<sup>[118]</sup>；如果在 T<sub>2</sub>WI 的基础上增加 DCE-MRI，预测肌

层浸润和子宫颈间质浸润的性能均有所增加，敏感度均大于0.8<sup>[119]</sup>。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和人体组织内水分子交换的功能状况<sup>[120]</sup>。由于癌细胞密集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%<sup>[121]</sup>。因此ESUR指南推荐T<sub>2</sub>WI与DWI联合使用优于DWI或DCE-MRI单独使用<sup>[122]</sup>。

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8 mm，主动脉旁淋巴结的短轴直径大于10 mm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，也不一定可靠地将反应性淋巴结肿大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。

（3）CT：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、子宫体与子宫颈的界限，在评估内膜癌微小肿瘤、肌层浸润深度及子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<sup>[123]</sup>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%），评估子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，增强CT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，需要结合其他影像学检查作为替代检查方法。

（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<sup>18</sup>F-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，如子宫内膜增生、子宫腺肌症、子宫内膜炎症或息肉等<sup>[124]</sup>。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 对未绝经女性的原发病灶诊断困难。在对子宫内膜肿瘤局部浸润等的判断上<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 有限的分辨率不能够准确地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 的敏感度优于 MRI，但两者特异度相似<sup>[125]</sup>。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，<sup>18</sup>F-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度（92% ~ 100%）和特异度（88% ~ 95%）<sup>[126-127]</sup>。

（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，可以同时评估内膜癌的局部累及范围，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  $16.9 \times 10^9$  时，预测 EC 具有侵袭性的敏感度、特异度及准确性分别为 73%、81% 及 77%<sup>[128]</sup>。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度为 89% 和 70%，特异度为 92% 和 91%<sup>[129]</sup>。

尽管 PET/MRI 在内膜癌术前危险分层明显优于其他影像学检查，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。

### （三）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 CA12-5 被认为有助于监测临床治疗效果，人附睾蛋白 4（human epididymis protein 4，HE4）水平升高也有助于

子宫内膜癌的诊断。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有利于癌细胞获得营养支持，从而使其分泌于细胞表面的 CA12-5、CA19-9 增多，术前血清 CA12-5 和 CA19-9 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，CA12-5 有助于监测临床治疗效果。值得注意的是，腹膜炎或者放射损伤的患者，CA12-5 可能会异常升高。而阴道孤立转移的患者 CA12-5 并不升高，因此在缺乏其他临床发现的时候，单纯 CA12-5 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<sup>[130-131]</sup>。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

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  $\leq 8$  cm 分为 IA 期和 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<sup>[132]</sup>。

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 期、II 期子宫内膜癌<sup>[46]</sup>。IA 期指的是肌层浸润  $< 50\%$ ，IB 期指的是肌层浸润  $\geq 50\%$ 。II 期仅包括子宫颈间质受累的患者。病灶局限于子宫体或仅累及子宫

颈腺体（黏膜受累）而无子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）<sup>[46]</sup>。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，与国内外指南一致，本指南仍然建议收集腹腔冲洗液并记录结果<sup>[133]</sup>。

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<sup>[76]</sup>。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II C期，并添加相应的下标说明<sup>[76]</sup>。FIGO 2023新分期系统更加全面，更加精准提示预后，有利于指导治疗，是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指南截至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，中危和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手术，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。手术医师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子宫全切除术 + 双侧附件切除术和淋巴结评估<sup>[134]</sup>。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<sup>[134-140]</sup>，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<sup>[139,141]</sup>。2616 例临床分期为 I ~ II A 期的患者以 2 : 1 的比例随机分配接受腹腔镜或开腹手术。GOG-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%， $P < 0.0001$ ）<sup>[142-143]</sup>。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<sup>[138]</sup>。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%<sup>[141]</sup>。

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子宫全切除术或腹腔镜子宫全切除术<sup>[135]</sup>。中位随访时间为 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

存期无显著差异。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<sup>[144]</sup>。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<sup>[139,145]</sup>。

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，发现子宫内膜癌患者中存在 *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 *p53* 突变者接受腹腔镜手术后预后显著差于开腹手术<sup>[80]</sup>，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<sup>[146-151]</sup>。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<sup>[146-147]</sup>。美国妇科肿瘤学会（Society of Gynecologic Oncology, SGO）、美国妇科腹腔镜医师学会（American Association of Gynecologic Laparoscopists, AAGL）已经发布了关于机器人手术的指南<sup>[152-153]</sup>。

## 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）：全子宫双侧附件切除术 ± 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（肿瘤累及子宫颈）：术前由子宫颈活检或者影像学检查提示子宫颈间质受累者，首选子宫全切术和盆腔 ± 腹主动脉旁淋巴结切除术，亦可选用改良广泛性子宫颈切除术和盆腔 ± 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的符合率仅为 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，行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。

（1）子宫切除：需行筋膜外子宫全切除术，应完整切除

子宫及子宫颈，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，根据肿瘤分化程度和肌层浸润深度（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）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癌镜下转移、共存的卵巢癌，有效地防止后续发生卵巢恶性肿瘤，并减少激素敏感性肿瘤的发生；缺点在于出现绝经后症状、对骨质的影响、心脑血管疾病发生率，以及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<sup>[154-155]</sup>。随访 16 年的数据显示在 I 期高分化子宫内膜癌患者中，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降低<sup>[154]</sup>。符合以下指征者可以保留卵巢：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-卵巢癌综合征及林奇综合征家族史。保留卵巢者推荐术中切除双侧输卵管。

（3）系统性淋巴结切除术：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（即清扫和评估盆腔及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，越来越多的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性淋巴结切除术中获益<sup>[156-158]</sup>，尚无随机对照研究证据支持<sup>[159]</sup>。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<sup>[160-161]</sup>。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，关于系统性淋巴结切除术能否为患者带来生存获益仍存在争议。

关于是否需行系统性淋巴结切除术，临床实践中曾普遍应用 Mayo 标准进行判断，符合下列条件的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 2 cm。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性淋巴结切除术<sup>[162-163]</sup>，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性淋巴结切除术<sup>[164]</sup>。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，无盆腔淋巴结转移的患者发生孤立腹主动脉旁淋巴结转移的风险不一<sup>[133,162,165-166]</sup>。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。

2020 年 ESGO-ESTRO-ESP 指南及 2022 年 ESMO 指南均根据临床病理因素对患者进行风险分层，指南中推荐 I 期、低级别、无肌层浸润肿瘤患者无须行淋巴结切除术，也不需行前哨淋巴结活检，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术。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<sup>[51-52]</sup>。

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<sup>[167]</sup>。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性淋巴结切除术，但对于高危患者仍首选系统性盆腹腔淋巴结切除术。

（4）前哨淋巴结示踪：由于并未发现早期子宫内膜癌淋

巴结切除可以使生存获益，且部分患者出现术后下肢淋巴水肿，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 示踪活检替代系统性淋巴结切除术。SLN 示踪活检主要适用于子宫内膜癌早期的低中危患者，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。如果影像学检查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及术后辅助治疗方案<sup>[168-169]</sup>。示踪剂经浅（1~3 mm）、深（1~2 cm）结合注射至子宫颈部位后可进入起源于子宫颈和子宫体的淋巴管，进而引流至第一站前哨淋巴结<sup>[170]</sup>。SLN 示踪适合转移风险较低和（或）无法耐受系统性淋巴结切除术的患者。纪念斯隆-凯特琳癌症中心于 2012 年提出的 SLN 活检流程有效降低了假阴性率<sup>[171]</sup>，目前这一流程作为标准被广泛沿用〔见诊疗原则部分 SLN 示踪活检术（本书第 22 页）〕。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 标志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性淋巴结切除术的并发症，如淋巴漏、下肢淋巴水肿等。

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%<sup>[172]</sup>。FIRES 试验比较了 SLN 示踪和系统性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（ $n=385$ ）<sup>[170]</sup>，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%<sup>[173]</sup>。另一项 Meta 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%<sup>[162]</sup>。此外有研究表明，SLN 示踪活检联合系统性淋巴结切除术可以检出更多淋巴结转移，SLN 示踪与术后辅助治疗显著相关<sup>[174]</sup>。

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，或可替代系统性淋巴结切除术<sup>[24,175-176]</sup>。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 示踪与系统性淋巴结切除术的诊断准确性<sup>[177]</sup>，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性淋巴结切除术并不影响高危子宫内膜患者的预后<sup>[178]</sup>。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。

(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<sup>[173,179-182]</sup>。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<sup>[183]</sup>。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 的患者数量是系统性淋巴结切除术的 3 倍<sup>[184]</sup>。

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<sup>[179,181-182,185-187]</sup>。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<sup>[188]</sup>，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%， $P < 0.001$ ）。有研究分析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 例患者的前瞻性观察研究比较了 SLN 宏转移、微转移和 ITCs 患者的结局，并将辅助治疗考虑在内<sup>[189]</sup>。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<sup>[190]</sup>，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。

(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，随访观察即可。

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、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 期分别为 50% ~ 60% 和 20% ~ 30%<sup>[191-192]</sup>。

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风险因素<sup>[193]</sup>。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<sup>[194]</sup>和 WHO 女性生殖肿瘤分类 2020 推荐<sup>[195]</sup>。

子宫非内膜样癌，包括 ESC、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 ESC 和 50% 的透明细胞癌患者诊断时已经是 III 期或 IV 期，37% 的 ESC 患者即使不伴子宫肌层浸润，手术分期后也可确诊为 III 期或 IV 期<sup>[196-197]</sup>。即使与高级别子宫内膜样癌相比，相同期别预后仍

较差，一项监测、流行病学和最终结果数据库（Surveillance Epidemiology and End Results Program, SEER）1988—2001 年统计显示，ESC 和透明细胞癌分别占有子宫内膜癌的 10% 和 3%，它们分别占有死亡数的 39% 和 8%。ESC、透明细胞癌、G3 内膜样癌的 5 年疾病特异性生存期（disease-specific survival, DSS）率分别为 55%、68%、77%（ $P < 0.0001$ ），按分期统计，DSS 差异依然显著，I ~ II 期分别为 74%、82%、86%（ $P < 0.0001$ ），III ~ IV 期分别为 33%、40%、54%（ $P < 0.0001$ ）<sup>[198]</sup>。其余少见特殊组织学类型研究相对较少，癌肉瘤预后较 ESC、透明细胞癌及内膜样癌更差<sup>[199-200]</sup>。

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、ESC 及透明细胞癌患者，3 年无进展生存（progression free survival, PFS）率和总生存（overall survival, OS）率为 94.9% 和 98.8%；辅助治疗对预后无显著影响<sup>[201]</sup>。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 LVS1 亦是影响预后的因素<sup>[202]</sup>。PORTEC-1 研究多因素分析提示年龄  $\geq 60$  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<sup>[203]</sup>。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，广泛 LVSI 也是最强的提示预后的独立风险因素，盆腔局部复发 ( $HR=6.2$ ,  $95\%CI$  2.4 ~ 16) 和远处转移 ( $HR=3.6$ ,  $95\%CI$  1.9 ~ 6.8) 发生率更高、OS ( $HR=2.0$ ,  $95\%CI$  1.3 ~ 3.1) 更差<sup>[204]</sup>，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、 $\geq 4$  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  $\geq 4$  个定义为临床意义显著的广泛脉管阳性<sup>[205]</sup>。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<sup>[206]</sup>。

美国妇科肿瘤学组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  $\geq 70$  岁伴 1 个危险因素，年龄  $\geq 50$  岁伴 2 个危险因素，年龄  $\geq 18$  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  $\geq 60$  岁，浸润  $\geq 1/2$  和 (或) LVSI；I 期内膜样癌，G3，60 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。

欧洲妇科肿瘤学会 / 欧洲放射肿瘤学会 / 欧洲病理学会 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 期无残余病灶；I ~ IVA 期非子宫内膜癌样伴肌层浸润，无残留。晚期 / 转移患者为 III ~ IVA 期伴残余病灶；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学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  $\geq 60$  岁或灶性 LVSI (累及脉管数目为 1 ~ 4 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 $\geq 5$ 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POLEmut型和P53abn型中更为明显，尤其是POLEmut型的高级别内膜样癌和P53abn型的低级别内膜样癌。有研究显示，按经典风险分层，POLEmut型中33.4%既往被认定为高风险，P53abn型中7.2%被认定为低风险<sup>[207]</sup>；基于分子分型对预后的意义，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POLEmut型按低危处理；无肌层浸润的P53abn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POLEmut和P53abn用于调整I~II期，其意义在于指导辅助治疗。我们要强调的是，这种风险分层是基于可靠的POLE超突变的检测和对p53突变型的正确判断。

## （二）辅助治疗

辅助治疗目前主要有放射治疗和化学治疗；放射治疗旨

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放射治疗，阴道近距离放射治疗毒副作用较小。化学治疗可结合放射治疗应用，目的是预防远处转移，目前主要采用紫杉醇/卡铂方案治疗。

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随着对危险因素的定义不同，即使是同一研究机构，不同研究风险标准也不同。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 1988 IA~IB期（肌层浸润 $< 50\%$ ）、G1~G2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<sup>[208]</sup>。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<sup>[204]</sup>。

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<sup>[202]</sup>。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， $P=0.0003$ ），LIR 获益较小<sup>[209]</sup>。

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、远处转移和总生存期两组相似<sup>[210]</sup>。

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、高危早期子宫内膜癌患者中，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（腹水细胞学阴性）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 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、体能评分等对无复发生存期（recurrence-free survival, 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中的差异。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<sup>[211]</sup>。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 FIGO 1C 期和 G3 子宫内膜癌患者（2009 年 FIGO ⅠB 期，G3）；因此，在深肌层浸润、G3 患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 ( $P=0.004$ )<sup>[69]</sup>。

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期，但对于深肌层浸润、G3 患者，VBT 和 EBRT 联合 VBT 的死亡率分别为 18.2% 和 27.5%<sup>[212]</sup>。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子宫颈患者 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<sup>[213]</sup>。鉴于 VBT 不良反应相对较低，病变累及子宫颈间质者和（或）阴道切缘不足或阳性者可考虑 EBRT 联合 VBT<sup>[206,214-215]</sup>。

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 研究纳入了部分高中危患者，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，术后残余病灶不大于 2 cm，将其随机分入全腹放疗组和化疗组：7 个周期多柔比星（60 mg/m<sup>2</sup>）和顺铂（50 mg/m<sup>2</sup>）联合化疗，1 个周期顺铂；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）更严重<sup>[216]</sup>。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患者生存时间，高强度化疗导致毒性更大<sup>[217]</sup>。

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<sup>[218]</sup>。

II 期 RTOG 9708 单臂研究纳入 46 例 G2/3 内膜样癌，肌层浸润 > 50%，子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 ± VBT+ 放疗期间 2 个周期顺铂；结束放疗后 4 个周期紫杉醇 / 卡铂化疗）的安全性、毒性、复

发及生存时间,结果显示,总人群4年无病生存(disease-free survival, DFS)率为81%、OS为85%,其中Ⅲ期4年DFS为72%、OS为77%,IC~ⅡB期无复发<sup>[219]</sup>。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期和浆液性癌患者,CTRT组较RT组可以明显改善生存时间。

PORTEC-3研究比较686例子官内膜癌患者[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(CTRT)或单独EBRT,若子宫颈受累(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,CTRT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(failure free survival, 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,CTRT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%( $HR=0.32$ ,  $P=0.008$ )。CTRT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,只报告了1例4级不良事件(肠梗阻),发生在CTRT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。CTRT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CTRT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<sup>[220]</sup>。研究结论为早期高危子宫内膜癌患者,CTRT组预后无明显获益,但毒副作用明显增加,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期和浆液性癌患者,CTRT组较RT组可以明显改善生存时间,应权衡利弊后进行个体化选择。

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、术后残余病灶不大于2 cm的患者,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%( $HR=0.90$ ,  $90\%CI 0.74 \sim 1.10$ ,  $P=0.20$ ),阴道复发率分别为2%和7%( $HR=0.36$ ,  $95\%CI 0.16 \sim 0.82$ ),盆腔和腹主动脉旁淋巴结复发率分别为11%和20%( $HR=0.43$ ,  $95\%CI 0.28 \sim 0.66$ );远处复发率为27%和21%( $HR=1.36$ ,  $95\%CI 1.00 \sim 1.86$ )。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<sup>[221]</sup>。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、残余病灶、年龄)中, CTRT 均未改善 OS<sup>[222]</sup>。

基于以上研究证据, 推荐高危患者行化疗 ± EBRT ± 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。

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, 近期 GOG-258 研究亦分析分子分型对 OS 的影响。

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<sup>[62,68]</sup>。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, *POLEmut* 型、NSMP 型、dMMR 型、P53abn 型的 10 年 DSS 分别为 100%、96.2%、84.8%、62.3% ( $P < 0.001$ )。广泛 LVSI、P53abn 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<sup>[69]</sup>。

PORTEC-1 和 PORTEC-2 研究分析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, *POLEmut* 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 ( $P=0.74$ ); P53abn 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: *POLEmut* 型可不进行放疗; dMMR 型放疗获益度有限; 与 VBT 和观察组相比, EBRT 可显著改善 P53abn 型的局部无复发率; VBT 可作为 NSMP 型的选择, 与 EBRT 疗效相似, 均较观察组显著改善局部无复发率<sup>[223]</sup>。

在 PORTEC-3 研究的分子分析中, P53abn 型、*POLEmut* 型、dMMR 型和 NSMP 型患者, 放化疗组和放疗组 5 年 RFS 分别为 59% 和 36% ( $P=0.019$ )、100% 和 97% ( $P=0.637$ )、68% 和 76% ( $P=0.428$ )、80% 和 68% ( $P=0.243$ ), 结果显示, P53abn 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 *POLEmut* 型患者, 两组基本无复发。dMMR 型患者化疗无额外获益<sup>[89]</sup>。

GOG-258 研究分析分子分型对 OS 的影响, 晚期患者中 *POLE* 突变率为 1% ~ 2%, 因此未行 *POLE* 突变检测。dMMR 型、P53abn 型、P53 野生型的 5 年 RFS 分别为 57.7%、28.8%、69.0% ( $P < 0.001$ ), 在 P53 野生型、P53abn 型、dMMR 型中, 放化疗 vs. 化疗组的 5 年 RFS 分别为 77.2% vs. 59.7%,  $HR=0.54$  (0.32 ~ 0.94),  $P=0.11$ , 校正后  $P=0.02$ ; 29.3% vs. 29.4%,  $HR=0.76$  (0.46 ~ 1.24); 52.5% vs. 63.7%,  $HR=1.34$  (0.70 ~

2.57)。dMMR 型、P53abn 型、P53 野生型的 5 年 OS 分别为 76.9%、39.2%、84.7%，10 年 OS 分别为 61.0%、24.0%、73.6% ( $P < 0.001$ )。在 P53 野生型、P53abn 型、dMMR 型中，放疗 vs. 化疗组的 5 年 OS 和 10 年 OS 分别为 88.5% vs. 80.4%，76.0% vs. 70.9%， $HR = 0.67$  (0.38 ~ 1.20)；41.4% vs. 36.8%，23.3% vs. 24.6%， $HR = 0.95$  (0.59 ~ 1.52)；73.2% vs. 81.1%，55.5% vs. 67.4%， $HR = 1.40$  (0.73 ~ 2.69)。研究结论为 P53abn 型的 RFS 和 OS 最差，P53 野生型放疗可能 RFS 获益，但与 OS 无关<sup>[224]</sup>。因此，推荐 I ~ II 期（局限于子宫或累及子宫颈，无论 LVSI 或组织学类型）POLEmut 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 P53abn 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 P53abn 型，无论有或无子宫颈累及、LVSI 或组织学类型，按高危管理，推荐化疗 ± 放疗。

## 八、晚期转移 / 复发子宫内膜癌

尽管接受了手术及辅助治疗，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<sup>[225]</sup>。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<sup>[226]</sup>。

### （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<sup>[227-228]</sup>。当手术达到无残余病灶时，盆腔廓清术后 5 年 OS 率为 56% ~ 70%；有残余病灶时，OS 下降为 20% 或更低<sup>[229-230]</sup>。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，手术后无残余病灶且手术切缘阴性的患者 5 年 OS 为 66%，有残余病灶者 OS 为 37%<sup>[231]</sup>。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<sup>[232-234]</sup>。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

者生存时间，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射治疗的患者，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<sup>[235]</sup>显示 70% 以上患者的局部复发位于阴道，Sorbe 等<sup>[208]</sup>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 率为 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（complete response, 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 率为 73%，且 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 率仅为 8% 和 14%（ $P \leq 0.001$ ）。接受过术后放疗的患者很少出现放射野内复发，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<sup>[236]</sup>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 64.5 Gy，3 年局部控制率、区域控制率、DFS 和 OS 率分别为 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（66.5 Gy

vs. 74.4 Gy,  $P < 0.01$ ），局部失败率分别为 38%（5/13）和 3%（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%。在靶区勾画方面，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。对于盆腔外区域复发，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可采用立体定向放射外科治疗或立体定向体部放射治疗技术，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的患者，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，术后行 EBRT ± 全身治疗，对术后有残余病灶者，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（objective response rate, ORR）为 52% ~ 62%，中位无进展生存期（median progression free survival, mPFS）为 13 ~ 15 个月、中位总生存期（median overall survival, mOS）为 25 ~ 37 个月<sup>[237-239]</sup>。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，单药治疗的反应率为 22% ~ 40%<sup>[240-241]</sup>。

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）<sup>[242]</sup>。一项 III 期随机对照研究 GOG-177<sup>[243]</sup> 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。

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（GOG-209）<sup>[237]</sup>，比较紫杉醇（175 mg/m<sup>2</sup>）+ 卡铂（AUC-6）与多柔比星（45 mg/m<sup>2</sup>, d1）+ 顺铂（50 mg/m<sup>2</sup>, d1）+ 紫杉醇（160 mg/m<sup>2</sup>, d2）的疗效。在三药治疗组 d3 ~ d12 使用非格司亭（5 μg/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，但是副作用明显减少，所以目前紫杉醇 + 卡铂方案被列为一线首选方案<sup>[244-245]</sup>。使用紫杉醇禁忌的患者可以选用多西他赛 + 卡铂治疗<sup>[246]</sup>。

多项 II 期研究显示，在紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐珠单抗方案一线治疗中的 ORR 为 73% ~ 82.8%，mPFS 为 13.7 ~ 20 个月，mOS 为 40 ~ 58 个月<sup>[247-249]</sup>。尽管 MITO-END-2 研究<sup>[249]</sup> 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组，患者 6 个月的疾病控制率（disease control rate, 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<sup>[250]</sup>，紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐珠单抗与 GOG-209 的紫杉醇 + 卡铂历史数据相比，两组 PFS 无明显差异，但是 OS 三药组有明显提高。GOG-86P 研究有关分子标志物的探索性分析<sup>[251]</sup>显示，*p53* 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 ( $HR=0.48$ ,  $95\%CI 0.31 \sim 0.75$ ) 和 OS ( $HR=0.61$ ,  $95\%CI 0.38 \sim 0.98$ )；而 *P53* 野生型患者两组 PFS 和 OS 无差异，提示贝伐珠单抗加入以铂类为基础的联合化疗中，对 *p53* 突变的患者可能更为有利。

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 *p53* 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）<sup>[252]</sup>。

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<sup>[253]</sup>发现，二线治疗使用以铂类为基础的化疗，无铂间期 < 6 个月、6 ~ 11 个月、12 ~ 23 个月和  $\geq 24$  个月者的 ORR 分别为 25%、38%、61% 和 65%。因此，对于无铂间期 > 6 个月的患者，采用以铂类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%<sup>[226,254-255]</sup>。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%<sup>[256]</sup>。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%<sup>[257]</sup>。

II 期临床研究<sup>[258]</sup>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 15 mg/kg 可以获得 13.5% 的 ORR，mPFS 为 4.2 个月，mOS 为 10.5 个月，与其他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中比较常见<sup>[259-261]</sup>。一项 II 期临床研究<sup>[262]</sup>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（median duration of response, mDOR）为 5.1 个月；既往化疗组，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 + 卡铂有更好的疗效<sup>[250]</sup>。

DESTINY-PanTumor02 研究评估德曲妥珠单抗（5.4 mg/kg, q3w）在 HER-2 表达（IHC 3+/2+）晚期实体瘤患者中的疗效，纳入患者既往接受过  $\geq 2$  线治疗。结果显示，总体患者的 ORR 为 37.1%，mDOR 为 11.3 个月，mPFS 为 6.9 个月，mOS 为 13.4 个月。其中，IHC 3+ 的患者获益更加明显，ORR 为 61.3%，mDOR 长达 22.1 个月，mPFS 为 11.9 个月，mOS 为

21.1个月。入组的40例子官内膜癌患者的ORR为57.5%，IHC 3+者达84.6%。德曲妥珠单抗已获FDA加速批准，用于治疗既往接受过全身治疗且没有令人满意的替代治疗方案的不可切除或转移性HER-2阳性（IHC 3+）的成人实体瘤患者<sup>[263]</sup>。基于以上研究数据，本指南推荐德曲妥珠单抗用于HER-2阳性（IHC 2+或3+）子宫内膜癌的后线治疗。

## 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MSI-H/dMMR（子宫内膜癌中约占30%<sup>[264]</sup>），以及TMB-H（子宫内膜癌中约占19.7%<sup>[265]</sup>）。

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/晚期子宫内膜癌的适应证；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（200 mg，

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稳定在60%<sup>[266]</sup>，治疗TMB-H型（≥10个突变/兆碱基，mut/Mb）（15例）ORR达46.7%，治疗非TMB-H型（67例），ORR仅有6%<sup>[267]</sup>。

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，ORR为36%~42.3%<sup>[268-269]</sup>。PD-L1抑制剂阿维鲁单抗治疗这一人群的ORR也达到26.7%<sup>[270]</sup>。

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）<sup>[271]</sup>。

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<sup>[272]</sup>。II期Keynote-146研究显示，帕博利珠单抗（200 mg，q3w，IV）+仑伐替尼方案（20 mg，qd，po）用于前线治疗失

败的复发/晚期子宫内膜癌患者的，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，在微卫星稳定型子宫内膜癌患者（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）<sup>[273]</sup>。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 pMMR 的患者中，两组的 ORR 为 30.3% vs. 15.1%，mPFS 为 6.6 个月 vs. 3.8 个月，mOS 为 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<sup>[274]</sup>。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 MSS/pMMR 的复发/晚期内膜癌患者的治疗。

一项国内 II 期注册研究共入组 107 例既往一到二线晚期/复发性子宫内膜癌患者应用贝莫苏拜单抗联合安罗替尼治疗 pMMR 或非 MSI-H 的晚期子宫内膜癌患者具有良好的抗肿瘤活性和可控的安全性。其中，第二阶段 85 例患者的 ORR 为 31.76%；mPFS 为 8.38 个月；mOS 分别为 21.72 个月<sup>[275]</sup>。2024 年 1 月，贝莫苏拜单抗联合盐酸安罗替尼胶囊治疗既往接受一、二线化疗方案治疗失败或不能耐受的 pMMR 或非 MSI-H 的复发性或转移性子宫内膜癌患者的适应

证已被中国国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）纳入优先审评审批程序。

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%，mPFS 时间为 11.8 个月<sup>[276]</sup>。

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%；mPFS 时间尚未达到<sup>[277]</sup>。

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）。推荐贝莫苏拜单抗联合安罗替尼（2B 类）、卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼（3 类）、信迪利单抗联合安罗替尼（3 类）用于既往治疗失败的 MSS/pMMR 晚期/复发性子宫内膜癌患者<sup>[271]</sup>。

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时间。III 期双盲随机对照 Keynote-868/NRG-GY018 研究<sup>[278]</sup>，在 III ~ IVA 期有可测量病灶、IV B 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（200 mg，q3w，IV）+ 紫杉醇 + 卡铂 6 周期，此后帕博利珠单抗（400 mg，q3w，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<sup>[279]</sup> 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（500 mg）+ 紫杉醇 + 卡铂 6 疗程，此后多塔利单抗（1000 mg，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。

III 期双盲随机对照 ENGOT-en7/MaNGO/AtTEnd 研究<sup>[280]</sup>，在晚期（III ~ IV 期）新诊断或未接受过系统性化疗的复发患者，允许入组既往一线含铂化疗且无铂间期  $\geq 6$  个月的复发患者中，以紫杉醇 + 卡铂作为对照组，探索紫杉醇 + 卡铂联合阿替利珠单抗治疗，随后阿替利珠单抗维持治疗，作为一线系统治疗方案的疗效是否更优。结果显示，dMMR 人群中，

标准治疗联合阿替利珠单抗治疗显著改善了 PFS（ $HR=0.36$ ， $95\%CI$  0.23 ~ 0.57）。此外，在总体人群中也观察到 PFS 获益（ $HR=0.74$ ， $95\%CI$  0.61 ~ 0.91），pMMR 型未见显著获益（ $HR=0.92$ ， $95\%CI$  0.73 ~ 1.16），总体人群 PFS 的改善主要归功于 dMMR 亚组人群明确的获益<sup>[280]</sup>。

DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 研究是一项新诊断晚期或复发性子宫内膜癌患者使用度伐利尤单抗联合卡铂 / 紫杉醇化疗后度伐利尤单抗 ± 奥拉帕利一线维持治疗的 III 期随机对照、双盲研究<sup>[281]</sup>。纳入既往未经一线化疗的新诊断 III 期、IV 期或复发性子宫内膜癌患者，其中有接近 30% 的亚洲患者。受试者按 1 : 1 : 1 随机分配至 A 组（紫杉醇 + 卡铂 + 安慰剂治疗，安慰剂维持治疗）、B 组（紫杉醇 + 卡铂 + 度伐利尤单抗治疗，度伐利尤单抗维持治疗）和 C 组（紫杉醇 + 卡铂 + 度伐利尤单抗治疗，度伐利尤单抗 + 奥拉帕利维持治疗）。中期结果显示，与 A 组相比，B 组（ $HR=0.71$ ， $95\%CI$  0.57 ~ 0.89； $P=0.003$ ）和 C 组（ $HR=0.55$ ， $95\%CI$  0.43 ~ 0.69； $P < 0.0001$ ）mPFS 显著延长；C 组 vs. B 组的  $HR$  为 0.78， $95\%CI$  0.61 ~ 0.99。在 dMMR 人群中，B 组（ $HR=0.42$ ， $95\%CI$  0.22 ~ 0.80）和 C 组（ $HR=0.41$ ， $95\%CI$  0.21 ~ 0.75）的 mPFS 均优于 A 组，但 C 组和 B 组相似（ $HR=0.97$ ， $95\%CI$  0.49 ~ 1.98）。在 pMMR 人群中，A 组、B 组、C 组的 mPFS 分别为 9.7 个月、9.9 个月、15.0 个月，C 组 vs. B 组的  $HR$  为 0.76， $95\%CI$  0.59 ~ 0.99。度

伐利尤单抗在 dMMR 亚组的 PFS 获益最大；度伐利尤单抗 + 奥拉帕利可能增加 pMMR 亚组的 PFS 获益。

本指南推荐帕博利珠单抗联合化疗（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）；推荐多塔利单抗、度伐利尤单抗联合化疗（卡铂和紫杉醇）用于 MSI-H/dMMR 的晚期 / 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、放疗、靶向治疗，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%<sup>[282-284]</sup>，选择性雌激素受体调节剂他莫昔芬单药治疗的 ORR 为 10% ~ 20%<sup>[285-286]</sup>，孕激素与他莫昔芬交替应用的 ORR 为 20% ~ 32%<sup>[284,287]</sup>。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 GOG-119 研究中发现与 ER $\alpha$  阴性的患者相比，ER $\alpha$  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%）<sup>[288]</sup>。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<sup>[289-291]</sup>。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<sup>[292-293]</sup>。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<sup>[289,293]</sup>。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<sup>[294]</sup>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。GOG-3007 研究<sup>[295]</sup>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的患者中，ORR 可达 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<sup>[296]</sup>。

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

子宫内膜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）子宫颈浸润，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<sup>[195]</sup>。子宫浆液性上皮内癌并非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 *p53* 突变，推测三者为子宫浆液性癌逐渐进展的过程<sup>[30]</sup>。可能与胚系和体细胞 *BRC1* 突变有关，绝大多数肿瘤存在 *p53* 突变，免疫组化可见 *p53* 突变型表达，ERBB2 (HER-2) 扩增存在于 30% 病例中，通常分布不均匀<sup>[195]</sup>。子宫透明细胞癌少见；细胞组成具有多形性，可以是多角形、立方形、扁平或鞋钉样细胞，胞质透明或嗜酸，排列形式多样，呈乳头状、管腺状和（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化（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 FIGO 1 级、2 级的子宫内膜样癌）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<sup>[195]</sup>。2020 版 WHO 新增加的 4 种类型：中肾管腺癌、中肾管样腺癌、鳞状细胞癌和胃肠型黏液性癌，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 *p53* 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<sup>[195]</sup>。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<sup>[297]</sup>。癌肉瘤大多数病例（90%）存在 *p53* 突变，未分化 / 去分化癌主要的分子特征除了 *p53* 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和微卫星不稳定，这种肿瘤可能与林奇综合征相关；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<sup>[195]</sup>。在对 1357 例子宫内膜癌回顾性的分析表明：*p53* 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者占 43.8%，而透明细胞癌中 NSMP 者占 63.2%<sup>[298]</sup>。

### （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 50% ~ 60% 发现时

处于早期<sup>[195]</sup>；6% 的癌肉瘤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% 的病例诊断时就是 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、子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<sup>[299]</sup>。

### （五）辅助检查

术前 CA 12-5 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余病灶。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，包括全身治疗和放疗，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复发的风险较高，辅助治疗是必需的。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，则首选阴道近距离放射治疗 ± 化疗或选择观察；如腹腔冲洗液阳性，则选择化疗伴阴道近距离放射治疗；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 ± 外照射 ± 阴道近距离放射治疗。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 ± 阴道近距离放射治疗 ± 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，p53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RFS为59% vs. 36%， $P=0.019$ ，5年OS率为64.9% vs. 41.8%<sup>[89]</sup>。一项针对子宫浆液性癌患者的II期临床研究也显示，先行盆腔外照射和紫杉醇同步放化疗，再辅

以4周期紫杉醇化疗，5年PFS达83%，OS为85%，提示联合治疗具有潜在益处<sup>[300]</sup>；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<sup>[301]</sup>。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。阴道近距离放射治疗降低了阴道残端复发率，但不影响PFS或OS<sup>[302]</sup>。

## 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期及浆液性子官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为78.5% vs. 68.5%， $P=0.043$ ，5年RFS为70.9% vs. 58.4%， $P=0.011$ ；浆液性子官内膜癌5年OS为71.4% vs. 52.8%， $P=0.037$ ，5年RFS为59.7% vs. 47.9%， $P=0.008$ <sup>[220]</sup>。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生存期为 8.4 个月<sup>[303]</sup>。GOG261 研究<sup>[304]</sup> 对比紫杉醇 / 卡铂与异环磷酰胺 / 紫杉醇治疗 I ~ IV 期及复发的子宫癌肉瘤 ( $n=449$ ) 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 mPFS 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。

近期公布的临床试验结果表明紫杉醇 / 卡铂化疗同时给予免疫检查点抑制剂，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<sup>[278-281]</sup>。

在  $p53$  突变的子宫内膜癌中 HER-2 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 HER-2/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无进展生存期分别为 17.7 个月和 9.3 个月 ( $P=0.015$ )，中位生存期试验组尚未达到，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<sup>[305]</sup>。

特殊类型子宫内膜癌中尚可能存在同源重组缺陷 (homologous recombination deficiency, 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  $p53$  均为突变型，内膜样癌中不存在 HRD ( $P=0.04$ )；在 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) ( $P < 0.001$ )<sup>[306]</sup>。在另一项研究中，子宫内膜浆液性癌中 53% 存在 HRD<sup>[307]</sup>。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，包括以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)<sup>[308]</sup>，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 5 cm、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% 的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<sup>[195]</sup>。

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，术后多需行化疗，甚至放射治疗；合理应用靶向及免疫治疗药物。

## 十、保留生育功能的治疗

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%<sup>[309]</sup>，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为 93% ~ 96%<sup>[310-311]</sup>，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（选择 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育功能，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，建议进行林奇综合征筛查，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<sup>[82,312]</sup>。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<sup>[313]</sup>。对于伴有浅肌层浸润的患者，治疗方式和结局资料很有限<sup>[314]</sup>。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、甲地孕酮及释放孕激素的宫内节育器 [左炔诺孕酮宫内缓释系统 (levonorgestrel releasing intrauterine system, LNG-IUS)]。关于确切的治疗时间尚未形成共识<sup>[315]</sup>，随着治疗时间延长，

完全缓解率增高<sup>[316]</sup>。治疗达完全缓解的中位时间为4~6个月<sup>[317]</sup>，完全缓解率可达78%<sup>[318]</sup>，53%的患者可获得长期持续缓解<sup>[319]</sup>。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<sup>[320]</sup>。胰岛素抵抗、BMI较大，与治疗所需时间较长、复发风险高、妊娠率降低相关<sup>[321-323]</sup>，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。注意全身使用孕激素有以下禁忌：乳腺癌病史、动脉及静脉血栓栓塞病史及肝功能异常患者。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（gonadotropin-releasing hormone agonist, 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<sup>[324]</sup>，对肥胖患者有较好的疗效<sup>[325]</sup>。

### （三）复发患者

子宫内膜癌保留生育功能治疗完全缓解后复发率为31%<sup>[326]</sup>。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<sup>[327]</sup>。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<sup>[328]</sup>，且复发患者的二次复发风险增高<sup>[329]</sup>。

### （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，建议维持治疗以降低复发风险，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%<sup>[318]</sup>。辅助生殖技术（assisted reproductive technology, 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<sup>[314,330]</sup>。因子宫内膜癌患者常合并多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome, 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<sup>[331]</sup>，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<sup>[332]</sup>。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，尤其是有高危因素的患者，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<sup>[333]</sup>。

## 十一、激素替代治疗

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最有效的方法<sup>[334]</sup>。

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 replace menttherapy, 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<sup>[335]</sup>，47例患者在肿瘤治疗后接受了雌激素治疗，其余174例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

子宫内膜癌并非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<sup>[336]</sup>。44例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例对照组患者中，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<sup>[337]</sup>，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年妇女健康计划（women's health initiative, WHI）事件的伦理压力被迫停止。美国国立卫生研究院开展

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 出乎意外地显著增加了冠心病、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<sup>[338]</sup>。

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<sup>[339]</sup>。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<sup>[340]</sup>,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,但是在美国黑种人女性中,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种人女性外,没有发现风险增加的证据,甚至复发风险。

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<sup>[10,51-52]</sup>。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<sup>[334]</sup>。

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,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<sup>[29,341]</sup>。对已确诊林奇综合征的患者,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<sup>[51]</sup>。

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<sup>[342]</sup>。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，生存管理主要包括：预防及随访复发和后续原发肿瘤；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；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；肿瘤专科医师及其他专业医师之间的转诊与沟通。

### （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。具体参考下文“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. 原发肿瘤的既往治疗

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<sup>[343]</sup>。烷化剂也可增加后续原发肿瘤的风险，尤其是与放疗联用时。放疗引起的原发肿瘤通常潜伏期较长，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 和肿瘤微环境(tumor microenvironment, 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<sup>[344]</sup>。

#### 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（本书第 43 页）。

### （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<sup>[345-346]</sup>。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%， $P=0.0003$ ）<sup>[347]</sup>。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<sup>[348-351]</sup>。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<sup>[352]</sup>。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 年的严重不良反应发生率为 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<sup>[353]</sup>。

### 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<sup>[354-355]</sup>。然而，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<sup>[356]</sup>。

## 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<sup>[357]</sup>。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——激素替代治疗（本书第 101 页）。

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<sup>[358-361]</sup>，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<sup>[362]</sup>。

### 2. 戒烟与限制饮酒

为降低后续原发肿瘤风险，推荐肿瘤生存者限制饮酒、戒烟。

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统计数据显示自1975年起，子宫内膜癌近年来5年OS率为80%~85%，未见明显改善<sup>[342]</sup>。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<sup>[6]</sup>。晚期、复发性子宫内膜癌预后较差，生存期为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<sup>[363]</sup>。I期和II期复发率为15%左右。最常见的复发部位是阴道，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<sup>[360]</sup>，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CA12-5为15%，阴道穹窿细胞学检查为0~4%<sup>[363]</sup>。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<sup>[364]</sup>。

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间隔。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或MRI检查，或全身PET/CT，以及肿瘤标志物检查。

## 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 R L, 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 R S, 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] ZHANG Y, KONG B H. *Journal of Clinical Oncology*, 2023, 41: 16\_suppl, e17613.
- [5] TANGJITGAMOL S, ANDERSON B O, SEE H T, et al. Management of endometrial cancer in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10 ( 11 ) : 1119–1127.
- [6] 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.
- [7] RENEHAN A G, 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.
- [8] NAQVI A, MACKINTOSH M L, DERBYSHIRE A E, 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.
- [9] LUO J, CHLEBOWSKI R T, HENDRYX M, et al. Intentional weight loss and endometrial cancer risk[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 ( 11 ) : 1189–1193.
- [10] CALLE E E, 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.
- [11] 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.
- [12] AUNE D, NAAVARRO ROSENBLATT D A, CHAN D S, 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.
- [13] WEIDERPASS E, PERSSON I, ADAMI H O, 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.
- [14] SOLER M, CHATENOU D L, NEGRI E, et al. Hypertension and hormone–related neoplasms in women[J]. *Hypertension*, 1999, 34 ( 2 ) : 320–325.
- [15] 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.
- [16] RIEGERT–JOHNSON D L, GLEESON F C, ROBERTS M, et al. Cancer and Lhermitte–Duclos disease are common in Cowden syndrome patients[J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2010, 8 ( 1 ) : 6.
- [17] KITSON S J, BAFLIGIL C, RYAN N A J, et al. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers and endometrial cancer risk: a cohort study[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 136: 169–175.
- [18] ANDERSON G L, JUDD H L, KAUNITZ A M, 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.
- [19] WICKERHAM D L, FISHER B, WOLMARK N, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 ( 11 ) : 2758–2760.
- [20] VAN MEURS H S, BLEEKER M C, 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.
- [21] ANDERSON K E, ANDERSON E, MINK P J, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10 ( 6 ) : 611–616.

- [22] 郟明蓉, 张竹. 子宫内膜癌流行病学及发病因素 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 11 ( 27 ) : 808-811.
- [23] XU W H, XIANG Y B, RUAN Z X, 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.
- [24] LITTMAN A J, BERESFORD S A, WHITE E. The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer ( United States ) [J]. *Cancer Causes Control*, 2001, 12 ( 8 ) : 691-702.
- [25] POTISCHMAN N, SWANSON C A, BRINTON L A, et al. Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer [J]. *Cancer Causes Control*, 1993, 4 ( 3 ) : 239-250.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] DOMINGUEZ-VALENTIN M, SAMPSON J R, SEPPÄLÄ T T, 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.
- [30] ZHENG W, XIANG L, FADARE O, et al. A proposed model for endometrial serous carcinogenesis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35: 1-14.
- [31] WEISMAN P, PAK K J, XU J, FIGO grade 3 endometrioid adenocarcinomas with diffusely aberrant  $\beta$ -catenin expression: an aggressive subset resembling cutaneous pilomatrix carcinomas [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41 ( 2 ) : 126-131.
- [32] NEES L K, 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 C L, 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, ASICIOGLU O, SEYHAN N A, 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].2 版. 北京: 科学出版社, 2021.
- [38] 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.
- [39] ANGELES M A, MIGLIORELLI F, LEON RAMIREZ L F, 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.
- [40] CHEN S L, IDDINGS D M, SCHERI R P, et al.Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications[J].CA Cancer J Clin, 2006, 56 ( 5 ) : 292-309.
- [41] DIESTRO M D, 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.
- [42] IGNATOV A, LEBIUS C, IGNATOV T, et al.Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer[J].Gynecol Oncol, 2019, 154 ( 3 ) : 475-479.
- [43] D'ANGELO E, ALI R H, 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.
- [44] FERRISS J S, BRIX W, TAMBOURET R, et al.Cervical stromal invasion predicting survival in endometrial cancer[J]. Obstet Gynecol, 2010, 116 ( 5 ) : 1035-1041.
- [45] JORDAN L B, 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.
- [46] CREASMAN W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium[J].*Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105 ( 2 ) : 109.
- [47] SOSLOW R A. Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome[J].*Mod Pathol*, 2016, 29 ( Suppl 1 ) : S59-S77.
- [48] ZHENG W. Molecular and the 2023 FIGO staging: exploring the challenges and opportunities for pathologists[J].*Cancers ( Basel )*, 2023, 15 ( 16 ) : 4101.
- [49] 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.
- [50] KABAN A, TOPUZ S, ERDEM B, et al. Is omentectomy necessary for non-endometrioid endometrial cancer[J].*Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83 ( 5 ) : 482-486.
- [51] CONCIN N, CREUTZBERG C L, VERGOTE I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma[J].*Virchows Arch*, 2021, 478( 2 ) : 153-190.
- [52] OAKNIN A, BOSSE T J, CREUTZBERG C L, et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J].*Ann Oncol*, 2022, 33 ( 9 ) : 860-877.
- [53] WALSH C S, HACKER K E, SECORD A A, et al. Molecular testing for endometrial cancer: An SGO clinical practice statement[J].*Gynecol Oncol*, 2023, 168: 48-55.
- [54] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, KANDOTH C, SCHULTZ N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J].*Nature*, 2013, 497 ( 7447 ) : 67-73.
- [55] 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.
- [56] POST C C B, 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.
- [57] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers[J].*Br J Cancer*, 2015, 113 ( 2 ) :

- 299–310.
- [58] KOMMOSS S, MCCONECHY M K, KOMMOSS 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.
- [59] SMITHGALL M C, REMOTTI H, HSIAO S J, 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.
- [60] 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.
- [61] STELLOO E, BOSSE T, NOUT R A, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative[J].*Mod Pathol*, 2015, 28 ( 6 ) : 836–844.
- [62] STELLOO E, NOUT R A, OSSE E M, 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.
- [63] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer[J].*Cancer*, 2017, 123 ( 5 ) : 802–813.
- [64] HUSSEIN Y R, WEIGELT B, LEVINE D A, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations[J].*Mod Pathol*, 2015, 28 ( 4 ) : 505–514.
- [65] DELAIR D F, BURKE K A, SELENICA P, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas[J].*J Pathol*, 2017, 243 ( 2 ) : 230–241.
- [66] ESPINOSA I, LEE C H, 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.
- [67] HOANG L N, KINLOCH M A, LEO J M, 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.

- [68] CHURCH D N, STELLOO E, NOUT R A, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107 ( 1 ) : 402.
- [69] WORTMAN B G, CREUTZBERG C L, 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.
- [70] VAN GOOL I C, RAYNER E, OSSE E M, 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.
- [71] 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.
- [72] BELLONE S, ROQUE D M, SIEGEL E R, 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.
- [73] MCMEEKIN D S, TRITCHLER D L, COHN D E, 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.
- [74] KURNIT K C, KIM G N, FELLMAN B M, 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.
- [75] FADER A N, ROQUE D M, 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.
- [76] BEREK J S, MATIAS-GUIU X, CREUTZBERG C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 162 ( 2 ) : 383-394.
- [77] JAMIESON A, BARROILHET L M, MCALPINE J N. Molecular classification in endometrial cancer: opportunities for precision oncology in a changing landscape[J]. *Cancer*, 2022, 128 ( 15 ) : 2853-2857.
- [78] GOULDER A, GAILLARD S L. Molecular classification of endometrial cancer: entering an era of precision medicine[J]. *J*

- Gynecol Oncol, 2022, 33 ( 3 ) : e47.
- [79] RAMIREZ P T, 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] CHUNG Y S, WOO H Y, LEE J Y, et al.Mismatch repair status influences response to fertility–sparing treatment of endometrial cancer[J].Am J Obstet Gynecol, 2021, 224 ( 4 ) : 370.e1–370.e13.
- [83] 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.
- [84] ZAKHOUR M, COHEN J G, 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.
- [85] 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.
- [86] VAN DEN HEERIK A, HOREWEG N, DE BOER S M, 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.
- [87] 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.
- [88] KARPEL H, SLOMOVITZ B, COLEMAN R L, et al. Biomarker–driven therapy in endometrial cancer[J].Int J

- Gynecol Cancer, 2023, 33 ( 3 ) : 343–350.
- [89] LEÓN–CASTILLO A, DE BOER S M, POWELL M E, 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.
- [90] WORTMAN B G, BOSSE T, NOUT R A, 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.
- [91] 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.
- [92] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, 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.
- [93] BULMER J N, LUNNY D P, HAGIN S V. Immunohistochemical characterization of stromal leucocytes in nonpregnant human endometrium[J].Am J Reprod Immunol Microbiol, 1988, 17 ( 3 ) : 83–90.
- [94] 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.
- [95] FELDMAN S, COOK E F, HARLOW B L, et al. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding[J].Gynecol Oncol, 1995, 56 ( 3 ) : 376–381.
- [96] CLARK T J, MANN C H, 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.
- [97] DIJKHUIZEN F P, MOL B W, BRÖLMANN H A, 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.
- [98] NORIMATSU Y, YANO H 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.
- [99] NIMURA A, ISHITANI K, NORIMATSU Y, et al.

- Evaluation of cellular adequacy in endometrial liquid-based cytology[J].*Cytopathol*, 2019, 30 ( 5 ) : 526–531.
- [100] SANAM M, MAJID M M. 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.
- [101] GUIDO R S, KANBOUR–SHAKIR A, RULIN M C, et al. Pipelle endometrial sampling.Sensitivity in the detection of endometrial cancer[J].*J Reprod Med*, 1995, 40 ( 8 ) : 553–555.
- [102] REIJNEN C, VAN DER PUTTEN L J M, 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.
- [103] MUNAKATA S.Diagnostic value of endometrial cytology and related technology[J].*Diagn Cytopathol*, 2022, 50 ( 7 ) : 363–366.
- [104] BAGARIA M, SHIELDS E, BAKKUM–GAMEZ J N.Novel approaches to early detection of endometrial cancer[J].*Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, 29 ( 1 ) : 40–46.
- [105] HAN L, DU J, ZHAO L, et al.An efficacious endometrial sampler for screening endometrial cancer[J].*Front Oncol*, 2019, 9: 67.
- [106] CLARK T J, VOIT D, GUPTA J K, et al.Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review[J].*JAMA*, 2002, 288 ( 13 ) : 1610–1621.
- [107] DI SPIEZIO SARDO A, SACCONI 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.
- [108] 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.
- [109] 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.
- [110] BRADLEY W H, BOENTE M P, BROOKER D, et al. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer[J].*Obstet Gynecol*, 2004, 104 ( 5 Pt 1 ) : 1030–1033.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] BRAUN M M, OVERBEEK-WAGER E A, GRUMBO R J. Diagnosis and management of endometrial cancer[J].Am Fam Physician, 2016, 93 ( 6 ) : 468-474.
- [114] DUEHOLM M, HJORTH I M D, 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.
- [115] ALCÁZAR J L, OROZCO R, MARTINEZ-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.
- [116] 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.
- [117] GREEN R W, EPSTEIN E. Dynamic contrast-enhanced ultrasound improves diagnostic performance in endometrial cancer staging[J].Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 56( 1 ) : 96-105.
- [118] WU L M, XU J R, GU H Y, 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.
- [119] 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.
- [120] 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.

- [121] THIEME S F, COLLETTINI 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.
- [122] 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.
- [123] HARDESTY L A, SUMKIN J H, HAKIM C, et al. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2001, 176 ( 3 ) : 603-606.
- [124] 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.
- [125] LAI C H, LIN G, YEN T C, et al. Molecular imaging in the management of gynecologic malignancies[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 135 ( 1 ) : 156-162.
- [126] SHIM S H, KIM D Y, LEE D Y, 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 ) : 1097-1106.
- [127] 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.
- [128] TSUYOSHI H, TSUJIKAWA T, YAMADA S, et al. FDG-PET/MRI with high-resolution DWI characterises the distinct phenotypes of endometrial cancer. *Clin Radiol*, 2020, 75 ( 3 ) : 209-215.
- [129] BIAN L H, 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.
- [130] URICK M E, BELL D W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19 ( 9 ) : 510-521.
- [131] 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.
- [132] BENEDET J L, 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.
- [133] MARIANI A, DOWDY S C, PODRATZ K C. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later[J].Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105 ( 2 ) : 110-111.
- [134] SCALICI J, LAUGHLIN B B, FINAN M A, 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.
- [135] JANDA M, GEBSKI V, DAVIES L C, 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.
- [136] FADER A N, WEISE R M, SINNO A K, et al.Utilization of minimally invasive surgery in endometrial cancer care: a quality and cost disparity[J].Obstet Gynecol, 2016, 127( 1 ): 91-100.
- [137] GALAAL K, BRYANT A, FISHER A D, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer[J].Cochrane Database Syst Rev, 2012 ( 9 ) : CD006655.
- [138] KORNBLITH A B, HUANG H Q, WALKER J L, 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.
- [139] WALKER J L, PIEDMONTE M R, SPIRTOS N M, 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.
- [140] MANNSCHRECK D, MATSUNO R K, MORIARTY J P, et al. Disparities in surgical care among women with endometrial cancer[J].Obstet Gynecol, 2016, 128 ( 3 ) : 526-534.
- [141] WALKER J L, PIEDMONTE M R, SPIRTOS N M, 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.
- [142] KING L P, MILLER D S. Recent progress: gynecologic oncology group trials in uterine corpus tumors[J].*Rev Recent Clin Trials*, 2009, 4 ( 2 ) : 70–74.
- [143] VERGOTE I, AMANT F, NEVEN P. Is it safe to treat endometrial carcinoma endoscopically? [J].*J Clin Oncol*, 2009, 27 ( 32 ) : 5305–5307.
- [144] MOURITS M J, BIJEN C B, ARTS H J, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial[J].*Lancet Oncol*, 2010, 11 ( 8 ) : 763–771.
- [145] WANG H L, REN Y F, 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.
- [146] CORONADO P J, HERRAIZ M A, MAGRINA J F, 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.
- [147] SEAMON L G, COHN D E, HENRETTA M S, et al. Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: robotics or laparoscopy? [J].*Gynecol Oncol*, 2009, 113 ( 1 ) : 36–41.
- [148] BELL M C, 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.
- [149] CARDENAS-GOICOECHEA J, ADAMS S, BHAT S B, 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.
- [150] ABEL M K, CHAN J K, 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.
- [151] CAPOZZI V A, 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.
- [152] RAMIREZ P T, ADAMS S, BOGGESS J F, 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.
- [153] AAGL ADVANCING MINIMALLY INVASIVE GYNECOLOGY WORLDWIDE. Guidelines for privileging for robotic-assisted gynecologic laparoscopy[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014, 21 ( 2 ) : 157-167.
- [154] MATSUO K, MACHIDA H, SHOUBE D, et al. Ovarian conservation and overall survival in young women with early-stage low-grade endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128 ( 4 ) : 761-770.
- [155] 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.
- [156] KILGORE L C, PARTRIDGE E E, ALVAREZ R D, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling[J]. *Gynecol Oncol*, 1995, 56 ( 1 ) : 29-33.
- [157] HAVRILESKY L J, CRAGUN J M, CALINGAERT B, et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage III C endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99 ( 3 ) : 689-695.
- [158] 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.
- [159] KUMAR S, MARIANI A, BAKKUM-GAMEZ J N, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130 ( 3 ) : 441-445.
- [160] KITCHENER H, SWART A M C, 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.
- [161] 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.
- [162] MILAM M R, JAVA J, WALKER J L, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119 ( 2 Pt 1 ) : 286-292.

- [163] NEUBAUER N L, LURAIN J R. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer[J]. *Int J Surg Oncol*, 2011, 2011: 814649.
- [164] BODURTHA SMITH A J, FADER A N, TANNER E J. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216 ( 5 ) : 459–476.
- [165] CREASMAN W T, MORROW C P, BUNDY B N, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study[J]. *Cancer*, 1987, 60 ( 8 Suppl ) : 2035–2041.
- [166] 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.
- [167] FREDERICK P J, STRAUGHN J M. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer[J]. *Cancer Control*, 2009, 16 ( 1 ) : 23–29.
- [168] LEE J H, DUBINSKY T, ANDREOTTI R F, et al. ACR appropriateness Criteria® pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer of the uterus[J]. *Ultrasound Q*, 2011, 27 ( 2 ) : 139–145.
- [169] REINHOLD C, UENO Y, AKIN E A, et al. ACR appropriateness criteria® pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer[J]. *J Am Coll Radiol*, 2020, 17 ( 11S ) : S472–S486.
- [170] ROSSI E C, KOWALSKI L D, 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.
- [171] BARLIN J N, KHOURY-COLLADO F, KIM C H, 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.
- [172] HOLLOWAY R W, ABU-RUSTUM N R, BACKES F J, 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.
- [173] CORMIER B, ROZENHOLC A T, 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.

- [174] HOLLOWAY R W, GUPTA S, STAVITZSKI N M, 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.
- [175] 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.
- [176] 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.
- [177] CUSIMANO M C, 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.
- [178] 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.
- [179] KHOURY-COLLADO F, MURRAY M P, 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.
- [180] BALLESTER M, DUBERNARD G, LÉCURU 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.
- [181] 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.
- [182] KIM C H, KHOURY-COLLADO F, BARBER E L, 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.
- [183] KIM C H, SOSLOW R A, PARK K J, 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.
- [184] RAIMOND E, BALLESTER M, HUDRY D, et al. 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.
- [185] AMEZCUA C A, MACDONALD H R, LUM C A, 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.
- [186] 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.
- [187] FRIMER M, KHOURY-COLLADO F, MURRAY M P, 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.
- [188] ST CLAIR C M, ERIKSSON A G, DUCIE J A, 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.
- [189] PLANTE M, STANLEIGH J, RENAUD M C, 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.
- [190] GÓMEZ-HIDALGO N R, RAMIREZ P T, 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.
- [191] CREASMAN W T, ODICINO F, MAISONNEUVE P, et al. Carcinoma of the corpus uteri[J].*Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 95 ( Suppl 1 ) : S105–S143.
- [192] LEWIN S N, HERZOG T J, BARRENA MEDEL N I, 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.
- [193] CREASMAN W T, ODICINO F, MAISONNEUVE P, et al. Carcinoma of the corpus uteri[J].*Int J Gynaecol Obstet*, 2003, 83 ( Suppl 1 ) : 79–118.

- [194] SOSLOW R A, TORNOS C, PARK K J, 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.
- [195] WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD. Female genital Tumours[M]. 5th ed. Lyon: World Health Organization, 2020.
- [196] SLOMOVITZ B M, BURKE T W, EIFEL P J, et al. Uterine papillary serous carcinoma ( UPSC ) : a single institution review of 129 cases[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 91 ( 3 ) : 463–469.
- [197] THOMAS M, MARIANI A, WRIGHT J D, 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.
- [198] HAMILTON C A, CHEUNG M K, 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.
- [199] GEORGE E, LILLEMOR T J, TWIGGS L B, 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.
- [200] VAIDYA A P, HOROWITZ N S, 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.
- [201] LIANG L W, PEREZ A R, CANGEMI N A, 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.
- [202] KEYS H M, ROBERTS J A, BRUNETTO V L, 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.
- [203] CREUTZBERG C L, VAN PUTTEN W L, KOPER P C, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC study group. post operative radiation therapy in endometrial carcinoma[J].

- Lancet, 2000, 355 ( 9213 ) : 1404–1411.
- [204] BOSSE T, PETERS E E, CREUTZBERG C L, 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.
- [205] PETERS E E M, 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.
- [206] HARKENRIDER M M, 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.
- [207] RAFFONE A, TRAVAGLINO A, MASCOLO M, et al. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer[J].Gynecol Oncol, 2020, 157 ( 1 ) : 252–259.
- [208] 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.
- [209] CREUTZBERG C L, NOUT R A, LYBEERT M L, 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.
- [210] NOUT R A, SMIT V T, 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.
- [211] RANDALL M E, FILIACI V, MCMEEKIN D S, 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.
- [212] 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.
- [213] NARASIMHULU D M, COPE A, RIAZ I B, 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.
- [214] MITRA D, KLOPP A H, VISWANATHAN A N. Viswanathan, pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer[J].*Gynecol Oncol*, 2016, 140 ( 1 ) : 167-175.
- [215] HARKENRIDER M M, BLOCK A M, ALEKTIAR K M, 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.
- [216] RANDALL M E, FILIACI V L, 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.
- [217] HOMESLEY H D, FILIACI V, GIBBONS S K, 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.
- [218] HOGBERG T, SIGNORELLI M, DE OLIVEIRA C F, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies[J].*Eur J Cancer*, 2010, 46 ( 13 ) : 2422-2431.
- [219] 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.
- [220] DE BOER S M, POWELL M E, MILESHKIN 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.
- [221] MATEI D, FILIACI V, RANDALL M E, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer[J].*N Engl J Med*, 2019, 380 ( 24 ) : 2317-2326.
- [222] MATEI D E, KUDRIMOTI M. 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.
- [223] HOREWEG N, NOUT R A, JÜRGENLIEMK-SCHULZ I M, 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.
- [224] CLEMENTS A E, ENSERRO D, STRICKLAND K C, et al. Overall survival in patients in GOG-0258 by molecular classification with a modified ProMisE algorithm: Ancillary analysis of GOG-0258. Presented at the Society of Gynecologic Oncology ( SGO ) 2024 Annual Meeting; March 16–18, 2024. San Diego, California.
- [225] 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.
- [226] RÜTTEN H, VERHOEF C, VAN WEELDEN W J, et al. Recurrent endometrial cancer: local and systemic treatment options[J]. *Cancers*, 2021, 13 ( 24 ) : 6275
- [227] BARAKAT R R, GOLDMAN N A, PATEL D A, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 75 ( 1 ) : 99–102.
- [228] FLEISCH M C, PANTKE P, BECKMANN M W, 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.
- [229] 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.
- [230] KHOURY-COLLADO F, EINSTEIN M H, BOCHNER B H, et al. Pelvic exenteration with curative intent for recurrent uterine malignancies[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124 ( 1 ) : 42–47.
- [231] 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.
- [232] 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.
- [233] 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.
- [234] CAMPAGNUTTA E, GIORDA G, DE PIERO G, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 100 ( 1 ) : 89–96.
- [235] CREUTZBERG C L, VAN PUTTEN W L, KOPER P C, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89 ( 2 ) : 201–209.
- [236] LING D C, VARGO J A, GLASER S M, et al. Outcomes after definitive reirradiation with 3D brachytherapy with or without external beam radiation therapy for vaginal recurrence of endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152 ( 3 ) : 581–586.
- [237] MILLER D S, FILIACI V L, MANNEL R S, 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.
- [238] 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.
- [239] SOVAK M A, DUPONT J, HENSLEY M L, 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.
- [240] 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.
- [241] DELLINGER T H, MONK B J. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9 ( 7 ) : 905–916.
- [242] VAN WIJK F H, AAPRO M S, 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.
- [243] FLEMING G F, BRUNETTO V L, 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.
- [244] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科恶性肿瘤紫杉类药物临床应用专家共识[J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28( 10 ): 724–730.
- [245] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤铂类药物临床应用指南 [J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30 ( 10 ) : 721–736.
- [246] 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.
- [247] SIMPKINS F, DRAKE R, ESCOBAR P F, 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.
- [248] ROSE P G, ALI S, MOSLEMI-KEBRIA M, et al. Paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27 ( 3 ) : 452–458.
- [249] 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.
- [250] AGHAJANIAN C, FILIACI V, DIZON D S, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, acli taxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150 ( 2 ) : 274–281.
- [251] LESLIE K K, FILIACI V L, MALLEEN A R, et al. Mutated P53 portends mprovement in outcomes when bevacizumab is combined with chemotherapy in dvanced/recurrent endometrial cancer: an NRG Oncology Study[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161 ( 1 ) : 113–121.
- [252] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南 ( 2022 版 ) [J]. *现代妇产科进展*, 2023, 32 ( 1 ) : 1–13.
- [253] 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.

- [254] CONNOR E V, ROSE P G. Management strategies for recurrent endometrial cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18 ( 9 ) : 873–885.
- [255] MOXLEY K M, MCMEEKIN D S. Endometrial carcinoma: a review of chemotherapy, drug resistance, and the search for new agents[J]. *Oncologist*, 2010, 15 ( 10 ) : 1026–1033.
- [256] GARCIA A A, BLESSING J A, 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 ( 1 ) : 22–26.
- [257] MUGGIA F M, BLESSING J A, 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.
- [258] AGHAJANIAN C, SILL M W, DARCY K M, 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.
- [259] MUTTER G L, LIN M C, FITZGERALD J T, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 ( 11 ) : 924–930.
- [260] TEMKIN S M, FLEMING G. Current treatment of metastatic endometrial cancer[J]. *Cancer Control*, 2009, 16 ( 1 ) : 38–45.
- [261] BANSAL N, YENDLURI V, WENHAM R M. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies[J]. *Cancer Control*, 2009, 16 ( 1 ) : 8–13.
- [262] OZA A M, ELIT L, TSAO M S, 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.
- [263] MERIC-BERNSTAM F, MAKKER V, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with her2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase ii trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 ( 1 ) : 47–58.
- [264] 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.
- [265] 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.
- [266] O'MALLEY D M, BARIANI G M, CASSIER P A, 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.
- [267] 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.
- [268] OAKNIN A, TINKER A V, 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.
- [269] AZAD N S, GRAY R J, OVERMAN M J, 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.
- [270] KONSTANTINOPOULOS P A, LUO W, LIU J F, 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.
- [271] 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]. *现代妇产科进展*, 2023, 32 ( 5 ) : 321-348.
- [272] 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]. *Hepatology*, 2021, 74( 5 ) : 2544-2560.
- [273] MAKKER V, TAYLOR M H, AGHAJANIAN C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 ( 26 ) : 2981-2992.
- [274] 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.
- [275] WU X H, CHEN X J, WANG K, et al. Benmelstobart ( TQB2450 ) combined with anlotinib hydrochloride capsule in the reatment of advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer: A multicohort, open label, multicenter, phase II clinical trial ( TQB2450- II -08 ) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42 ( 16\_suppl ) : 5593.
- [276] WANG H Y, TIAN W J, REN Y L, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer after failure of at least first-line therapy: Interim results of a single-arm phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 16 ( suppl ) : 5591.
- [277] 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 ) : e004338.
- [278] ESKANDER R N, SILL M W, BEFFA L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 ( 23 ) : 2159-2170.
- [279] MIRZA M R, CHASE D M, SLOMOVITZ B M, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 ( 23 ) : 2145-2158.
- [280] COLOMBO N, HARANO K, HUDSON E, et al. Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma[J]. *Ann Onc*, 2023, 34 ( S2 ) : S1277.
- [281] WESTIN S N, MOORE K, CHON H S, et al. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by maintenance durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for advanced endometrial cancer: the phase III DUO-E trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 ( 3 ) : 283-299.
- [282] THIGPEN J T, BRADY M F, ALVAREZ R D, 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.
- [283] WHITNEY C W, BRUNETTO V L, ZAINO R J, 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.
- [284] PANDYA K J, YEAP B Y, WEINER L M, 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.
- [285] THIGPEN T, BRADY M F, HOMESLEY H D, 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.
- [286] QUINN M A, CAMPBELL J J. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 1989, 32 ( 1 ) : 1-3.
- [287] FIORICA J V, BRUNETTO V L, 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.
- [288] SINGH M, ZAINO R J, FILIACI V J, 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.
- [289] LINDEMANN K, MALANDER S, CHRISTENSEN R D, 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: 68.
- [290] MILESHKIN L, EDMONDSON R, O'CONNELL R L, 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.
- [291] MA B B, 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.
- [292] EMONS G, GÜNTHERT A, THIEL F C, 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.
- [293] COVENS A L, 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.
- [294] SLOMOVITZ B M, JIANG Y, YATES M S, et al.Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma[J].J Clin Oncol, 2015, 33 ( 8 ) : 930-936.
- [295] SLOMOVITZ B M, FILIACI V L, WALKER J L, 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.
- [296] KONSTANTINOPOULOS P A, LEE E K, 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.
- [297] LU K H, BROADDUS R R.Endometrial cancer[J].N Engl J Med, 2020, 383 ( 21 ) : 2053-2064.
- [298] THOMPSON E F, 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.
- [299] CROSBIE E J, KITSON S J, MCALPINE J N, et al. Endometrial cancer[J].Lancet, 2022, 399 ( 10333 ) : 1412-1428.
- [300] JHINGRAN A, RAMONDETTA L M, BODURKA D C, et al.A prospective phase II study of chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy for FIGO stage I - III A ( 1988 ) uterine papillary serous carcinoma of the endometrium[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129 ( 2 ) : 304-309.
- [301] VOGEL T J, KNICKERBOCKER A, SHAH C A, 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.
- [302] MAHDI H, ROSE P G, ELSHAIKH M A, 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.
- [303] HOMESLEY H D, 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.
- [304] OWELL M A, FILIACI V L, HENSLEY M L, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel and carboplatin

- versus paclitaxel and ifosfamide in patients with carcinosarcoma of the uterus or ovary: an NRG oncology trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 ( 9 ) : 968–977.
- [305] FADER A N, ROQUE D M, 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.
- [306] DE JONGE M M, AUGUSTE A, VAN WIJK L M, et al. Frequent homologous recombination deficiency in high–grade endometrial carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 ( 3 ) : 1087–1097.
- [307] JONSSON J M, BAATH M, BJORNHEDEN I, et al. Homologous recombination repair mechanisms in serous endometrial cancer[J]. *Cancers ( Basel )*, 2021, 13 ( 2 ) : 254.
- [308] MITRIC C, BERNARDINI M Q. Endometrial cancer: transitioning from histology to genomics[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 ( 2 ) : 741–757.
- [309] WON S, KIM M K, SEONG S J. Fertility–sparing treatment in women with endometrial cancer[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2020, 47 ( 4 ) : 237–244.
- [310] KALOGIANNIDIS I, AGORASTOS T. Conservative management of young patients with endometrial highly–differentiated adenocarcinoma[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2011, 31 ( 1 ) : 13–17.
- [311] 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.
- [312] 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.
- [313] 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.
- [314] PARK J Y, KIM D Y, KIM T J, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122 ( 1 ) : 7–14.

- [315] CHO A, LEE S W, PARK J Y, et al. Continued medical treatment for persistent early endometrial cancer in young women[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160 ( 2 ) : 413-417.
- [316] 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.
- [317] KALOGERA E, DOWDY S C, BAKKUM-GAMEZ JN. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives[J]. *Int J Womens Health*, 2014, 6: 691-701.
- [318] 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.
- [319] GUNDERSON C C, FADER A N, CARSON K A, 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.
- [320] MASCIULLOV, 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.
- [321] 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 ( 3 ) : e35.
- [322] 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.
- [323] 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 ( 1 ) : 118.
- [324] 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.
- [325] 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.
- [326] 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.
- [327] 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.
- [328] WANG Y, YU M, YANG J X, 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.
- [329] 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.
- [330] GALLOS I D, 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 metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207 (4) : 266.e261–212.
- [331] CHAO A S, CHAO A, WANG C J, 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.
- [332] 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.
- [333] 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.
- [334] 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.
- [335] CREASMAN W T, HENDERSON D, HINSHAW W, et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for

- endometrial cancer[J].*Obstet Gynecol*, 1986, 67 ( 3 ) : 326-330.
- [336] LEE R B, BURKE T W, PARK R C. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma[J].*Gynecol Oncol*, 1990, 36 ( 2 ) : 189-191.
- [337] CHAPMAN J A, DISAIA P J, 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.
- [338] 王世宣. 卵巢衰老 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [339] BARAKAT R R, BUNDY B N, SPIRTOS N M, 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.
- [340] LONDERO A P, PARISI N, TASSI A, et al. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: a meta-analysis[J].*J Clin Med*, 2021, 10 ( 14 ) : 3165.
- [341] NEAD K T, SHARPS J, THOMPSON D J, et al. Evidence of a causal association between insulinemia and endometrial cancer: amendelian randomization analysis[J].*J Natl Cancer Inst*, 2015, 107 ( 9 ) : djv178.
- [342] MILLER K D, NOGUEIRA L, DEVASIA T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72 ( 5 ) : 409-436.
- [343] WOOD M E, VOGEL V, NG A, et al. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 ( 30 ) : 3734-3745.
- [344] WILTINK L M, NOUT R A, 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.
- [345] CARLSON J W, 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.
- [346] CARTER J, HUANG H Q, 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.
- [347] LEITAO M M JR, ZHOU Q C, GOMEZ-HIDALGO N R, 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.
- [348] PACHMAN D R, BARTON D L, SWETZ K M, et al. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 ( 30 ) : 3687–3696.
- [349] LENIHAN D J, CARDINALE D M. Late cardiac effects of cancer treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 ( 30 ) : 3657–3664.
- [350] CLEMENS E, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK M M, MULDER R L, 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.
- [351] ARMENIAN S H, 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.
- [352] LEE J J, SWAIN S M. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 ( 10 ) : 1633–1642.
- [353] ANDREYEV H J. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future[J]. *Clin Oncol ( R Coll Radiol )*, 2007, 19 ( 10 ) : 790–799.
- [354] CHADHA M, NANAVATI P J, 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.
- [355] PEARCEY R G, PETEREIT D G. Post-operative high dose rate brachytherapy in patients with low to intermediate risk endometrial cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2000, 56 ( 1 ) : 17–22.
- [356] NOUT R A, PUTTER H, JÜRGENLIEMK-SCHULZ I M, 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.
- [357] GALLUP D G, STOCK R J. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger[J]. *Obstet Gynecol*, 1984, 64 ( 3 ) : 417–420.
- [358] 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.
- [359] HARRINGTON C B, HANSEN J A, 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.
- [360] KURITA G P, SJØGREN P. Pain management in cancer survivorship[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54 ( 5 ) : 629-634.
- [361] 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.
- [362] 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.
- [363] 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.
- [364] 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.