

# 2023 年美国放射肿瘤学会子宫内膜癌放射治疗临床实践指南解读

林雨璇<sup>1</sup>, 王元景<sup>2</sup>, 孔为民<sup>1\*</sup> (1. 首都医科大学附属北京妇产医院 / 北京妇幼保健院 妇科, 北京 100006; 2. 首都医科大学附属北京妇产医院 / 北京妇幼保健院 放疗中心, 北京 100006)

**关键词:** 子宫内膜癌; 美国放射治疗肿瘤学会; 放射治疗

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2023) 11-1284-06

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2023.11.006

子宫内膜癌为中高等收入国家最常见的妇科恶性肿瘤, 其患病群体数量仍呈上升趋势<sup>[1]</sup>。手术、放射治疗 (简称放疗)、化学治疗 (简称化疗) 为子宫内膜癌主要治疗方式<sup>[2]</sup>。大多数子宫内膜癌患者在疾病诊断时常处于早期阶段, 其预后较好。合并高危因素的患者后期复发风险增高, 而复发患者预后相对较差。因此合并高危因素或晚期子宫内膜癌患者在接受手术后, 应接受辅助治疗, 以降低复发率, 延长生存期<sup>[2]</sup>。

美国放射肿瘤学会 (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) 于 2023 年重新修订了子宫内膜癌放射治疗指南<sup>[2]</sup>。该指南主要围绕关于子宫内膜癌辅助治疗的 6 个关键问题进行展开: ①辅助放疗指征; ②全身治疗指征; ③放疗计划制订 (包括放疗技术、靶区范围、剂量分割模式和正常器官剂量限制的选择); ④辅助放疗及化疗应用顺序选择; ⑤淋巴结评估对辅助治疗方案选择的作用; ⑥分子分型对辅助治疗方案选择的作用。现为临床医生在工作中能更好地参考该指南, 笔者将对其进行详细解读。

## 1 子宫内膜癌辅助放疗及全身治疗指征

子宫内膜癌高危因素包括低分化 (G3)、广泛淋巴脉管间隙浸润 (lymph vascular space involvement, LVSI)、特殊病理组织学类型、宫颈间质受侵。中危因素包括年龄 ≥ 60 岁、局部 LVSI。根据是否合并危险因素及危险因素类型, 选择不同辅助治疗方案。本文子宫内膜癌分期均为国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2009 分期。

## 1.1 I ~ II 期子宫内膜癌

**1.1.1 I ~ II 期子宫内膜样癌** I A 期不合并中、高危因素者, 预后较好, 复发率较低, 考虑到辅助放疗并不延长其生存期, 降低复发率, 反而导致放疗不良反应, 因此对此类患者不推荐行辅助放疗<sup>[3-4]</sup>。I B 期高 / 中分化者, 及 I A 期浅肌层浸润、低分化者, 如不合并广泛 LVSI, 推荐行辅助腔内放疗; 如合并广泛 LVSI (尤其未行淋巴结手术分期者), 可选择行辅助盆腔外照射。这种分类方法主要根据 LVSI 分层评分, 来选择辅助治疗方案<sup>[3-4]</sup>。LVSI 可分为无浸润, 局灶浸润 (定义为肿瘤周围存在单灶 LVSI) 及广泛浸润 (定义为肿瘤周围存在弥漫性或多灶性 LVSI)。而广泛 LVSI 为早期子宫内膜癌盆腔复发、远处转移、总生存期的 1 个独立危险因素<sup>[3-4]</sup>。几项随机对照试验报道单纯盆腔外照射可有效降低早期子宫内膜癌盆腔 (非阴道) 复发率; 而单纯腔内放疗可降低阴道复发率, 且放疗不良反应相对较轻, 但盆腔复发率增高<sup>[3, 5-7]</sup>。综合 LVSI 分层评分及两种辅助放疗方式的优劣势, 对于此类患者选择上述辅助治疗方案。I B 期低分化者, 或 II 期者, 推荐行辅助盆腔外照射。GOG 249 随机对照实验<sup>[8]</sup>报道: 腔内放疗 + 化疗改善 I ~ II 期合并高、中危因素患者无瘤生存期、总生存期效果, 并不优于单纯盆腔外照射, 但患者出现了程度更高的急性毒副反应和更高的淋巴结复发率, 因此结合前述相关试验结论, 对此类患者, 推荐行辅助盆腔外照射。那是不是有必要对合并子宫危险因素的患者, 于辅助盆腔外照射后加用腔内放疗, 目前尚无随机对照试验支持在盆腔外照射中常规添加腔内照射。

\*通信作者, E-mail: kwmm1967@ccmu.edu.cn

另外，对 I ~ II 期子宫内膜样癌，不推荐行全身治疗。因两项对照试验证明对于此期患者，辅助化疗对延长无瘤生存期、总生存期无明显作用，也并不降低此期患者远处转移率<sup>[8-9]</sup>。一项 Meta 分析也报道术后辅助激素治疗并没有改变 I ~ II 期子宫内膜样癌患者的临床结局<sup>[10]</sup>。

**1.1.2 I ~ II 期高危病理组织学类型癌** 约 15% 患者被确诊为高危病理组织学类型癌，包括浆液性癌、透明细胞癌、癌肉瘤、未分化癌、去分化癌、混合癌等。因临床群体数量少等原因，现尚无相关随机对照试验能得出关于其辅助治疗方案选择的明确结论。但是考虑高危病理组织学类型患者预后较差，占子宫内膜癌相关死亡患者的 40%<sup>[1-2]</sup>，予以辅助放疗或加用全身治疗是合理的。根据现有证据<sup>[8-9, 11]</sup>，对于 I A 期浅肌层浸润者，可考虑辅助腔内放疗 ± 化疗。如合并广泛 LVSI（尤其未做淋巴结手术分期者），单纯盆腔外照射可作为替代选择。对于 I B 期或 II 期患者，可考虑辅助盆腔外照射 + 化疗。另外，与其他高危病理组织学类型相比，透明细胞癌患者的预后相比病理组织学类型本身，更受分子分型的影响，因此辅助治疗的选择也有所不同，这部分笔者将在后文分子分型部分，对透明细胞癌辅助治疗进行详细论述。

**1.2 III ~ IV A 期子宫内膜癌** III ~ IV A 期患者具有更高的局部复发率、远处转移率和癌症相关死亡率。对于 III ~ IV A 期患者，盆腔外照射可降低局部复发率，但不能延长患者生存期，而化疗可降低远处转移风险。PORTEC-3 试验证明对于 III 期子宫内膜浆液性癌患者，盆腔外照射同步顺铂化疗 + 4 周期顺铂 + 紫杉醇化疗在延长总生存期上，相较单独盆腔外照射效果更好<sup>[9]</sup>。GOG258 试验发现单独化疗与盆腔外照射同步化疗相比，在延长无复发期上无差别，局部复发在单独化疗组发生率更高，远处复发在盆腔外照射同步化疗组发生率更高，这再次说明不同方案都有其优势<sup>[12]</sup>。综上，对于 III ~ IV A 期患者，无论是否合并高危病理组织学类型，均可考虑行辅助盆腔外照射 + 化疗。

表 1 为子宫内膜癌辅助放疗适应证，图 1 ~ 图 3 为子宫内膜癌术后诊治流程。ASTRO 指南、FIGO 指南以及美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南对于子宫内膜癌辅助治疗原则相同，均综合考虑患者所合并中、高危因素类型，盆腔外照射 / 腔内放疗的优劣势和全身治疗优劣势，来选择辅助治疗方案。但

ASTRO 指南根据最新随机对照试验结果，在充分证据等级的基础上，对于后两项指南中一部分存在“±”的方案给出了更为明确的结论。

表 1 子宫内膜癌辅助放疗指征

推荐	推荐程度	证据等级
I A 期高 / 中分化子宫内膜样癌，不合并任何中、高危因素，不推荐术后辅助放疗	强推荐	中
I B 期高 / 中分化子宫内膜样癌或 I A 期浅肌层浸润低分化子宫内膜样癌，如不合并广泛淋巴管间隙浸润，推荐术后辅助腔内放疗	强推荐	中
I B 期高 / 中分化子宫内膜样癌或 I A 期浅肌层浸润低分化子宫内膜样癌，如合并广泛淋巴管间隙浸润，可选择术后辅助盆腔外照射	有条件推荐	中
I B 期低分化或 II 期子宫内膜样癌，推荐术后辅助盆腔外照射	强推荐	高
I A 期浅肌层浸润高危病理组织学类型癌，可选择术后辅助腔内放疗 ± 化疗	有条件推荐	低
I B 期或 II 期高危病理组织学类型癌可考虑术后辅助盆腔外照射 + 化疗	有条件推荐	中
III ~ IV A 期，无论是否为高危病理组织学类型，均考虑术后辅助盆腔外照射 + 化疗	有条件推荐	中

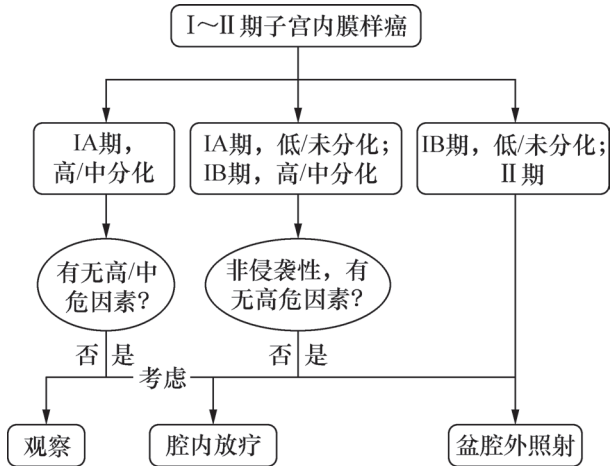


图 1 I ~ II 期子宫内膜样癌术后诊治流程

2 辅助放疗及化疗应用顺序选择

因缺乏相关随机对照试验，子宫内膜癌最佳辅助放疗、化疗应用顺序尚不明确。对于局部晚期子宫内膜癌患者，其放化疗应用顺序包括化疗 + 放疗，同步放化疗 + 化疗、化疗 + 放疗 + 化疗等。因远处转移仍然是局部晚期子宫内膜癌最常见的复发部位，尤其是存在输卵管、卵巢、子宫浆膜面、髂总或腹主动脉旁淋巴结受累的患者<sup>[9, 12]</sup>。考虑化疗可降低远处转移发生率，术后先予化疗是合理的。另外，如果对这一群体先行盆腔外照射治疗，尤其是行腹主

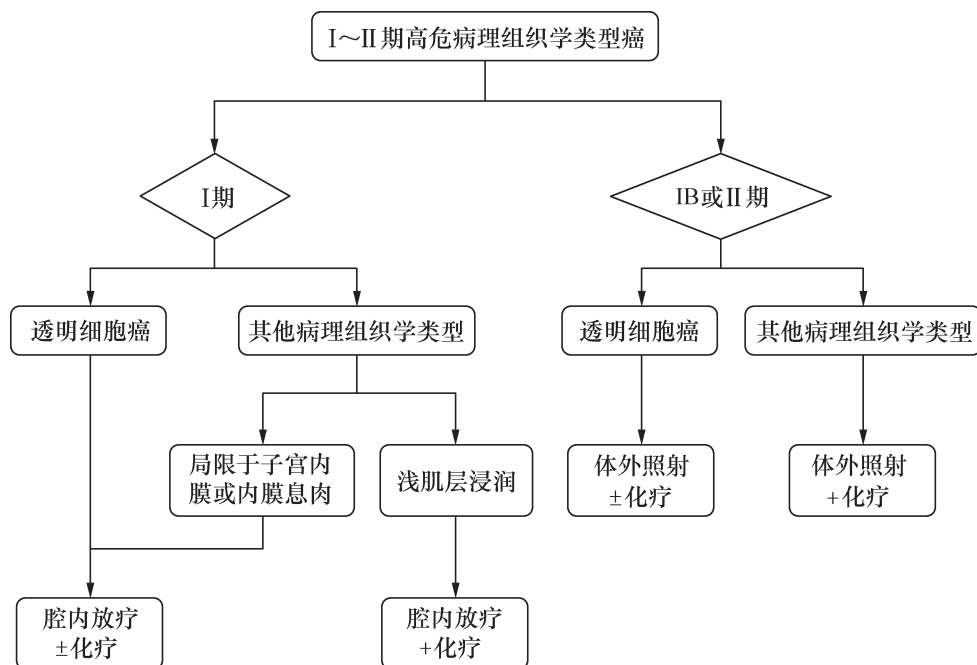


图2 I~II期高危病理组织学类型癌术后诊治流程

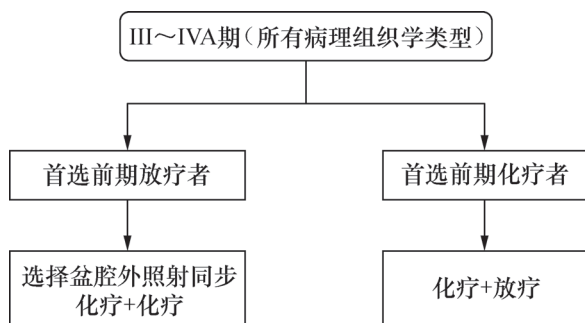


图3 III~IV A期子宫内膜癌术后诊治流程

动脉延伸野照射时,骨髓受照射的体积增大,这可能会降低患者对后期化疗的耐受性。当然,调强放疗已被证实可降低放疗的血液学毒副反应<sup>[13]</sup>。因此,对于优先考虑全身化疗的患者(如存在远处微转移或亚临床转移病灶的患者),可先行6个疗程化疗,在无远处转移征象且局控率依然重要的情况下,再行盆腔外照射放疗。盆腔外照射同步化疗+化疗方案也较常被应用,它使得盆腔外照射与化疗在手术后能同时尽快进行,缩短了总治疗时间。但该方案的劣势主要是大剂量化疗延迟、大剂量化疗疗程数目减少,这也使得患者远处转移率较单纯化疗患者升高。化放疗序贯疗法(化疗+放疗+化疗),即三明治方案,不被推荐为首选治疗方案。首先,三明治方案缺乏随机试验的验证;其次,还应考虑到生物学方面的影响,两次化疗之间有很长的时间间隔,出现化疗耐药的潜在风险增加;另外,停止化疗后

再重新化疗可能会造成患者负面心理负担,患者需要再次承受化疗带来的不良反应(如脱发等)。

对于早期子宫内膜癌患者,最常见的盆腔复发部位为阴道。腔内放疗可显著降低阴道复发率,且它较少导致化疗耐受性降低,或导致放疗相关的血液性不良反应。因此,患者在化疗期间或化疗后接受腔内放疗都是比较安全的<sup>[14]</sup>。早期应用腔内放疗可能可以降低阴道复发率。但是并不推荐同一日应用腔内放疗和化疗,腔内放疗可在化疗前,化疗两个疗程间或化疗后应用。对于有远处转移风险的患者,一定注意不要延迟给予化疗。

子宫内膜癌辅助放疗及化疗应用顺序见表2。综上,ASTRO指南相较于FIGO、NCCN指南,对于放化疗应用顺序进行了更为详细的解读,但由于缺乏相关随机对照试验,子宫内膜癌最佳放化疗应用顺序暂无明确定论。临床工作中,建议根据患者分期及合并中、高危因素类型,判断对于该患者来说,控制局部复发还是远处复发更为重要,来决定先行放疗还是化疗。

### 3 放疗计划制订

**3.1 盆腔外照射** 推荐辅助盆腔外照射放疗总剂量为4500~5040cGy,单次180~200cGy。对于残余的淋巴结受累部位,可给予增加放疗剂量,推荐总剂量为5500~6500cGy,单次剂量为200cGy。但在进行局部剂量增加时,需谨慎考虑周围危及器官、淋巴结受累部位和大小、单次分割剂量等。盆腔外照射



表 2 子宫内膜癌辅助放疗及化疗应用顺序

推荐	推荐程度	证据等级
III~IV A 期子宫内膜癌, 可考虑盆腔外照射同步化疗 + 化疗	有条件推荐	中
III~IV A 期子宫内膜癌, 可考虑化疗 + 放疗接受盆腔外照射 + 化疗的非子宫内膜样癌者, 同步或序贯均可	有条件推荐 强推荐	专家意见 中
接受腔内放疗 + 化疗的子宫内膜癌患者, 同步或序贯均可。注意: 腔内放疗和化疗最好不要在同一天进行	强推荐	专家意见

新技术包括调强放疗和三维适形放疗。相比传统放疗, 调强放疗在剂量学上更有优势, 它使得膀胱、直肠、结肠、骨髓等正常组织受照射体积减小<sup>[15]</sup>。相比三维适形放疗, 调强放疗在实现相似临床结局(包括生存期、疾病控制等)的情况下, 降低了急慢性放疗副反应的发生率, 提高了患者的生活质量<sup>[15-16]</sup>。但是在特定的情况下, 如无法确定合适的靶区, 或医疗机构不具备能够安全进行调强放疗的技术和人员时, 三维适形放疗也是可以考虑应用的。

在调强放疗中, 精确靶区定义是极其重要的。需注意: 子宫内膜癌放疗过程中, 受膀胱直肠充盈、肿瘤退缩等多个因素影响, 靶区移位明显, 尤其是近端阴道、宫旁组织及阴道旁组织的移位。针对这一情况, 推荐设定阴道内靶区体积(vaginal internal target volume, ITV), 即对膀胱直肠充盈或排空状态下的靶区进行扫描, 预测靶区运动轨迹, 校正靶区摆位差, 以确定精确的靶区。另外, 也可针对靶区的位移, 适当靶区外扩, 或是在实时图像引导下进行放疗。

**3.2 腔内放疗** 阴道是早期、无高危因素子宫内膜癌患者最常见的复发部位, 而腔内放疗可显著降低阴道复发率。目前临床上多采用高剂量腔内放疗。考虑阴道近端为最主要的复发部位, 术后单独行腔内放疗, 推荐照射范围为阴道近 1/3 ~ 1/2 (通常为 3 ~ 5cm)<sup>[8]</sup>。腔内放疗并不常规进行全阴道长度的照射, 因为这会导致更多阴道组织发生放疗后狭窄<sup>[17]</sup>。当然对于较高局部复发风险的患者, 可考虑适当延长阴道放疗长度。对于有宫颈间质受累和/或阴道切缘阳性或距离癌灶边缘较近者, 术后辅助盆腔外照射后, 可考虑加用腔内放疗, 尽管这一方案在临床中常被采用, 但仍缺乏足够的证据证明盆腔外照射后加用腔内放疗的作用。

腔内放疗的周围危及器官包括膀胱、直肠、乙状结肠、阴道等。目前尚缺乏腔内放疗正常组织剂量体积限制相关高质量临床数据。当单独应用腔内放疗,

特别是与盆腔外照射联合应用时, 应注意监测周围危及器官所接受的剂量。基于图像引导的三维腔内放疗是最佳选择, 相较于二维腔内放疗, 它可在不影响靶体积的情况下, 降低了对周围危及器官的放射剂量。

表 3 为正常组织剂量体积限制。各大指南关于放疗剂量、放疗新技术、正常组织剂量体系限制等方面是基本一致的, 但 ASTRO 指南新提出了 ITV 的定义, 通过设定 ITV, 能够预测靶区器官随时间变化的运动轨迹, 从而显著提高放疗的精确性。

表 3 正常组织剂量体积限制

危及器官	理想剂量上限	允许变化幅度
肠道	最多 30% 体积接受 4000cGy	不能超过 70% 体积接受 4000cGy
直肠	最多 80% 体积接受 4000cGy	不能超过 100% 体积接受 4000cGy
膀胱	最多 35% 体积接受 4500cGy	不能超过 70% 体积接受 4500cGy
骨髓	最多 37% 体积接受 4000cGy 最多 90% 体积接受 1000cGy	不能超过 60% 体积接受 4000cGy 不能超过 90% 体积接受 2500cGy

4 淋巴结评估对选择辅助治疗的作用

手术分期仍然是判断子宫内膜癌患者是否存在子宫外镜下病变的金标准。前哨淋巴结示踪技术已成为子宫内膜癌患者手术分期的可行可靠的策略, 被大力推荐<sup>[18-21]</sup>。它是一种通过宫颈注射含或不含放射性胶体的染料进行淋巴结定位的技术。相比传统淋巴结清扫, 前哨淋巴结示踪技术能够更准确地进行手术分期, 切除更少但与疾病更相关的淋巴结, 同时也降低了术后淋巴水肿的发病率<sup>[18-21]</sup>。总之, 前哨淋巴结示踪技术更注重质量而非数量。前哨淋巴结示踪技术后必须行病理连续切片。前哨淋巴结阳性被定义为淋巴结中含有镜下(0.2 ~ 2mm)或肉眼可见(> 2mm)的病灶。病理连续切片可帮助识别孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITCs), 即病灶< 0.2mm 且所含肿瘤细胞< 200 个。ITCs 很少被传统组织学方法所识别。当淋巴结中存在 ITCs, 那么淋巴结分期结果为 pN0 (i+), 但并不升级为淋巴结阳性<sup>[22]</sup>。ITCs 的存在常提示患者存在其他子宫相关危险因素, 包括呈微囊状、细长状、碎片状的 LVSI<sup>[23]</sup>。一项前瞻性研究报道存在 ITCs 的患者无进展生存期与淋巴结阴性患者相当, 增加辅助治疗并不延长无复发生存期<sup>[23]</sup>。另外, 一项大型多中心回顾性研究报道存在 ITCs 的患者比淋巴结阴性者, 无瘤生存期更短, 而辅助治疗可改善预后<sup>[24]</sup>。综上, 对于存在 ITCs 患者, 是否行辅助治疗应根据是否存在子宫相关危险因素及组织学类型决定, 而不应仅根据是否

存在 ITCs 决定。

目前,尚无证据表明盆腔淋巴结清扫可降低病灶局限于子宫的子宫内膜癌患者的死亡风险<sup>[25-26]</sup>。然而,淋巴结分期可提供预后信息,精确判断癌症分期,以指导后期辅助治疗方案。对于未行淋巴结分期者,根据是否存在子宫相关危险因素,来决定是否行二次分期术,或考虑应用盆腔外照射<sup>[27]</sup>。有研究报道如果术后病理提示存在深肌层浸润或伴 LVSI 的任何肌层浸润,患者出现盆腔淋巴结阳性的概率增加至少 10%。因此,这类患者将获益于二次手术分期或盆腔外照射<sup>[28-29]</sup>。

对于确实存在淋巴结阳性者,即 III C 期内膜癌患者,无论是否存在子宫或病理组织学类型相关危险因素,均应行辅助治疗。如前文所述,盆腔外照射能更好地控制局部复发,化疗能更好控制远处复发。但是局部复发更加威胁患者生命,并严重影响患者生活质量。再加上局部复发很难被补救,可能需要更高剂量的盆腔外照射或行组织间插植放疗。因此对于淋巴结阳性,而且局部复发控制更为重要的患者,更推荐辅助盆腔外照射,而不是单纯辅助化疗。

综上,相较 FIGO 及 NCCN 指南,ASTRO 指南新提出了 ITCs 概念,对于传统淋巴结阳性观念进行了补充和细化。

## 5 分子分型对辅助治疗方案选择的作用

子宫内膜癌癌症基因组图谱分子分型主要包括 POLE 基因超突变型、微卫星不稳定型、低拷贝型及高拷贝型四种。不同分子分型与子宫内膜癌的预后相关。高拷贝型有较高的 TP53 突变率,预后最差。微卫星不稳定型和低拷贝型的患者预后中等。POLE 基因超突变型预后最好。因此对于考虑选择行辅助治疗的患者,推荐行分子分型检测。

PORTEC-3 实验发现能从辅助化疗获益的唯一分子亚群是 p53 突变型患者,化疗可明显降低其 5 年无复发生存率(由 36% 增加至 59%)<sup>[29]</sup>。因此,对于 p53 突变型或 TP53 突变的有肌层浸润的 I A ~ III C2 期内膜癌患者,可考虑行辅助放疗 + 化疗。存在错配修复缺陷的患者并未从化疗中获益,接受化疗者与未接受化疗者,5 年无复发生存率比较,差异无显著性<sup>[29]</sup>。因此对于错配修复缺陷患者,考虑单独应用辅助盆腔外照射。POLE 超突变者,即使是低分化或分期较晚的肿瘤,无论患者接受盆腔外照射同步化疗,还是盆腔外照射后行化疗,还是单独盆腔外照射,其预后均较好<sup>[29]</sup>。因此对于此类患者,将辅助治疗方案简化为单一治疗手段是合理的,推荐单独行辅助盆腔外照射。但局部晚期 POLE 超突

变型内膜癌患者是否也具有较低的复发率还并未被确定,相关研究仍在进行中。在结论得出以前,对具有子宫相关危险因素或淋巴阳性的 POLE 超突变型内膜癌患者,不推荐不行辅助治疗。临床上还应注意部分患者存在复合型分子分型,即同时存在两种及以上分子分型。同时存在错配修复缺陷和 p53 突变的患者,其预后更接近于错配修复缺陷分子亚群<sup>[30]</sup>。同时存在 POLE 突变和 p53 突变的患者,其预后更接近于 POLE 突变患者。在选择辅助治疗方案时,可参考其预后较为接近的分子亚群<sup>[30]</sup>。这里需要提到子宫内膜透明细胞癌,在这一类型内膜癌中,所有的分子分型亚群均能出现,这也支持了在透明细胞癌的治疗中,应更多基于分子分型,来选择辅助治疗方案的观点。一项 Meta 分析报道存在错配修复缺陷的透明细胞癌患者预后更好,而错配修复功能正常者(无论是 p53 野生型或 p53 突变型)预后更差<sup>[31]</sup>。相较于 I ~ II 期其他高危组织学类型行辅助盆腔外照射 + 化疗,早期透明细胞癌患者可根据其分子分型情况,选择是否加用化疗(图 2)。

ASTRO、FIGO 以及 NCCN 指南均详细解读子宫内膜癌分子分型相关内容,其处理原则也基本相同。

## 6 总结

ASTRO 指南根据最新临床试验结果,基于充足的循证医学证据,提出了诸如 ITV、ITCs 等新概念,其在子宫内膜癌辅助治疗的选择上,治疗原则与 FIGO、NCCN 指南基本相同,处理细节有些许差异。但显然 ASTRO 指南对子宫内膜癌术后辅助放疗的指征和具体应用方法,比 NCCN 及 FIGO 等指南更明确,更方便临床医生进行选择。ASTRO 指南的几个重要指导意见,总结如下:①对于 I 期患者,选择盆腔外照射还是腔内放疗,应基于淋巴结评估情况、子宫相关危险因素;②盆腔外照射可降低局部复发率,尤其是对于 I 期具有高危因素或高危组织学类型的患者,II 期和 III ~ IV A 期患者;③如选择行盆腔外照射,选择调强放疗可降低急性和慢性放疗不良反应发生率,提高患者生活质量,同时设定 ITV,在图像引导下放射治疗,可提高放疗的精确性;④在具有高危病理组织学类型的任何期别患者、III ~ IV A 期子宫内膜样癌患者治疗中,全身化疗应用于放疗之后以同时降低远处和局部复发风险;⑤前哨淋巴结示踪技术和病理连续切片,可提高手术分期的准确性。辅助治疗的选择应基于临床、子宫相关危险因素、淋巴结评估情况来决定;⑥对于考虑接受辅助治疗的子宫内膜癌患者,推荐行分子分型检测以



指导辅助治疗方案的选择。

ASTRO 指南对国内子宫内膜癌辅助治疗, 尤其是辅助放疗具有很好的指导作用, 但在临床和科研工作中, 也应同时结合国内国情及患者情况, 对辅助治疗方案的选择进行优化和调整, 做到更为完整和个体化, 以提高子宫内膜癌治疗水平。

#### 参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] 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.
- [3] CREUTZBERG C L, VAN PUTTEN W L, KOPER P C, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group[J]. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*, 2000, 355(9213): 1404-1411.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] ASTEC/EN. 5 STUDY GROUP, BLAKE P, SWART A M, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer(MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis[J]. *Lancet*, 373(9658): 137-146.
- [7] KONG A, JOHNSON N, KITCHENER H C, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(21): 1625-1634.
- [8] RANDALL M E, FILIACI V, MCMECKIN 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.
- [9] 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.
- [10] MARTIN-HIRSCH P P, BRYANT A, KEEP S L, et al. Adjuvant progestagens for endometrial cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (6): CD001040.
- [11] LANCELLOTTA V, DE FELICE F, VICENZI L, et al. The role of vaginal brachytherapy in stage I endometrial serous cancer: a systematic review[J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2020, 12(1): 61-66.
- [12] 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.
- [13] KLOPP A H, YEUNG A R, DESHMUKH S, et al. Patient-Reported Toxicity during pelvic intensity-modulated radiation therapy: NRG Oncology-RTOG 1203[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2538-2544.
- [14] NIETO K, MARTIN B, PHAM N, et al. Does adjuvant concurrent or sequential chemotherapy increase the radiation-related toxicity of vaginal brachytherapy for endometrial cancer patients?[J]. *Brachytherapy*, 2018, 17(6): 929-934.
- [15] MUNDT A J, LUJAN A E, ROTMENSCH J, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(5): 1330-1337.
- [16] JHINGRAN A, WINTER K, PORTELANCE L, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(1): e23-e28.
- [17] BAHNG A Y, DAGAN A, BRUNER D W, et al. Determination of prognostic factors for vaginal mucosal toxicity associated with intravaginal high-dose rate brachytherapy in patients with endometrial cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2): 667-673.
- [18] DARAĬ E, DUBERNARD G, BATS A S, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(1): 54-59.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] BALLESTER M, DUBERNARD G, ROUZIER R, et al. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(5): 1523-1529.
- [22] OLAWAYIYE 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(1): 7-8.
- [23] PELLETIER M P, TRINH V Q, STEPHENSON P, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern invasion is mainly associated with isolated tumor cell pattern metastases in International Federation of Gynecology and Obstetrics grade I endometrioid endometrial cancer[J]. *Hum Pathol*, 2017(62): 33-39.
- [24] IGNATOV A, LEBIUS C, IGNATOV T, et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(3): 475-479.
- [25] 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.
- [26] FROST J A, WEBSTER K E, BRYANT A, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10(10): CD007585.
- [27] MUELLER J J, PEDRA NOBRE S, BRAXTON K, et al. Incidence of pelvic lymph node metastasis using modern FIGO staging and sentinel lymph node mapping with ultrastaging in surgically staged patients with endometrioid and serous endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(3): 619-623.
- [28] PRAISS A M, HUANG Y, ST CLAIR C M, et al. A modern assessment of the surgical pathologic spread and nodal dissemination of endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 329-334.
- [29] 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.
- [30] LEÓN-CASTILLO A, GILVAZQUEZ E, NOUT R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas[J]. *J Pathol*, 2020, 250(3): 312-322.
- [31] TRAVAGLINO A, RAFFONE A, SANTORO A, et al. Clear cell endometrial carcinomas with mismatch repair deficiency have a favorable prognosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(3): 804-808.

收稿日期: 2023-06-30; 修回日期: 2023-09-05

(本文编辑: 习秋云)