

## · 专家共识 ·

# 子宫内膜癌多学科团队协作诊疗临床实践 中国专家共识

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组 中国医师协会微无创医学专业委员会

通信作者: 向阳, 中国医学科学院北京协和医院妇产科, 北京 100730, Email:

xiangy@pumch.cn; 张国楠, 电子科技大学附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院妇科, 成都

610041, Email: zhanggn@hotmail.com

**【摘要】** 子宫内膜癌的发病率居中国妇科恶性肿瘤第2位,随着分子病理学的发展,子宫内膜癌的诊疗迎来了新的机遇和挑战。多学科团队(MDT)协作模式是当代肿瘤临床诊疗工作的大势所趋。本共识旨在从MDT协作的角度对子宫内膜癌临床诊疗中疑难、棘手的问题进行循证分析,形成共识和推荐意见。本共识专家组成员经讨论后设定了6个主题:(1)子宫内膜癌的分型及分子病理;(2)初治子宫内膜癌的危险程度分层;(3)晚期、复发的难治性子宫内膜癌的治疗;(4)特殊病理类型子宫内膜癌的临床综合管理;(5)保留生育功能的治疗;(6)Lynch综合征的诊治。以临床实践问题为切入点,针对6个不同主题设立的工作小组对文献进行预选和整理;专家组成员经过两次专题讨论会,整合不同学科的意见,结合国内外研究证据,并最终投票产生共识。本共识以高水平研究证据为基础,结合临床MDT协作相关的实际问题,对以上6个主题内容进行临床实践的建议和推荐,以期服务于临床,进一步改善子宫内膜癌患者的预后和生命质量。

**基金项目:** 北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-B-083);首都卫生发展科研专项(首发2022-1-4011)

子宫内膜癌的发病率居中国妇科恶性肿瘤第2位,2020年国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)的GLOBOCAN数据库发布,中国子宫肿瘤新发病例81 964例,死亡病例16 607例,年龄标准化发病率为7.6/100 000,死亡率为1.4/100 000<sup>[1]</sup>。既往认为,子宫内膜癌的生物学特性相对一致,大多发生于绝经后妇女,中位发病年龄为63岁,确诊时多数是早期(80%为I期),预后相对较好,5年生存率可达95%。以往对子宫内膜癌只是笼统地采取二分类方法,分为预后相对较好的I型和预后较差的II型子宫内膜癌,治疗方式较为固定和模式化<sup>[2-3]</sup>。但是,随着医疗技术的发展和大规模临床研究结果的

不断积累,子宫内膜癌的诊疗迎来了新的机遇和挑战。例如,越来越多的年轻子宫内膜癌患者希望保留生育功能;分子分型逐渐揭示了子宫内膜癌生物学特性的基础,可能为临床治疗策略带来革命性的变化;早期(I、II期)高危型患者补充放疗或化疗的选择;免疫抑制剂、抗体偶联药物以及小分子靶向药物对晚期(III、IV期)、复发患者的治疗效果及预后影响等。对疾病的认识越深入,诊疗和管理就越复杂。如今,子宫内膜癌已不再是简单的手术病理分期,除了常规的病理科、超声科、影像科、外科相关科室以外,分子病理科、肿瘤内科、放疗科、介入科、生殖医学科、遗传学科等学科也加入到妇科肿瘤医师抗击子宫内膜癌的团队中,为子宫内膜癌

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20231014-00147

收稿日期 2023-10-14 本文编辑 姚红萍

引用本文: 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组, 中国医师协会微无创医学专业委员会. 子宫内膜癌多学科团队协作诊疗临床实践中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(1): 22-40. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20231014-00147.



中华医学杂志社

Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



的综合治疗而联手奋进。因而,多学科团队(multi-disciplinary team, MDT)协作已成为子宫内膜癌临床诊疗中的一种重要模式。

本共识旨在从MDT的角度对子宫内膜癌临床诊疗中疑难、棘手的问题进行循证分析,形成共识和推荐意见。专家组成员经过两次专题讨论会,以临床实践问题为切入点,整合不同学科的意见,结合国内外研究证据,并最终投票产生共识。希望本共识能切实服务于临床实践,为进一步改善子宫内膜癌患者的预后和生命质量助力。

本共识的制定流程及方法:由妇科肿瘤、病理、放疗等多学科专家组成专家组,共36名成员,被分配到6个不同主题的工作小组中。6个主题包括:(1)子宫内膜癌的分子分型和分子病理;(2)初治子宫内膜癌的危险程度分层;(3)晚期、复发的难治性子宫内膜癌的治疗;(4)特殊病理类型子宫内膜癌的临床综合管理;(5)保留生育功能的治疗;(6)Lynch综合征的诊治。

首次会议由所有专家组成员参加,确定每个主题对应的临床相关问题。随后,每个工作小组负责检索并整理主题相关文献,文献将统一根据问题相关的人群、干预方案、研究设计在中文(知网、维普网)及英文(Medline, Cochrane library, EMBASE)数据库中进行检索,发表时间限定在近10年内;在形成对每个问题的初步建议后,对证据的级别(表1)进行判定。之后,每个工作小组的建议提交给整个专家组进行讨论,根据需要各工作小组进行修改。最后,再次召开所有专家组成员参与的共识讨论会,通过投票来确定专家组对每项建议的推荐及共识程度,并根据欧洲妇科肿瘤学会(European Society of Gynaecological Oncology, ESGO)/欧洲放射肿瘤学会(European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO)/欧洲病理学会(European Society for Pathology, ESP)共识的改编版本<sup>[4]</sup>来定义推荐强度(表2)。

表1 证据级别及其描述

证据级别	描述
I 级	Ⅲ期随机对照临床试验和(或)荟萃分析
Ⅱ级	前瞻性的临床研究或小型随机对照临床试验
Ⅲ级	病例报告或广泛的临床经验

## 一、子宫内膜癌的分子分型和分子病理

1. 分子分型:2020年第5版WHO女性生殖器官肿瘤分类<sup>[3]</sup>中,子宫内膜癌的病理类型包括子宫

表2 推荐强度及其描述

推荐强度	描述
A	强烈推荐:高级别证据支持临床获益
B	一般推荐:高或中等级别证据支持有限的临床获益
C	选择性推荐:无充分证据证明临床获益或者获益无法超过风险(不良事件、花费等)
D	一般不推荐:中等级别证据证明不良临床结局
E	绝对不推荐:高级别证据证明不良临床结局

内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、去分化癌、癌肉瘤、混合性癌、胃型(胃肠型)黏液性癌、中肾样癌、鳞癌等。组织学病理分型及病理分级是子宫内膜癌的重要预后因素,但是仍不能充分反映子宫内膜癌生物学行为的异质性。另外,部分高级别(G<sub>3</sub>)子宫内膜癌的组织学病理分型困难、可重复性低。分子分型可以作为组织学指标的有效补充,实现更加精确的子宫内膜癌预后风险分层,并指导临床治疗。

2013年癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)项目通过对373例子宫内膜癌[包括低级别(G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>)、高级别子宫内膜样癌及浆液性癌]的多组学研究,将子宫内膜癌分为4种分子亚型,即POLE超突变(POLE-ultramutated)型、高度微卫星不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H)型、低拷贝数型(内膜样)、高拷贝数型(浆液样)<sup>[5]</sup>。该分子分型可用于子宫内膜癌患者的预后和复发风险评估,POLE超突变型患者预后良好,高拷贝数型预后最差,而MSI-H型和低拷贝数型的预后中等。TCGA分子分型采用多组学技术,临床应用难度大。Talhouk等<sup>[6-7]</sup>应用免疫组化法检测4个错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白(包括MLH1、PMS2、MSH2和MSH6蛋白)以及p53蛋白分别确定微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态和p53状态,并应用测序方法检测POLE基因的核酸外切酶结构域突变(exonuclease domain mutations, EDM)情况,形成简化的分子分型方法。多个大样本量研究显示,简化的分子分型方法与TCGA分子分型结果的一致性高,且简单易操作,更适合临床应用,逐步进入临床实践中。简化的分子分型方法将子宫内膜癌分为以下4种分子亚型,即POLE突变(POLEmut)型、错配修复缺陷(mismatch repair deficient, MMR-d)型、p53异常(p53abn)型、无特殊分子改变(no specific molecular profile, NSMP)型<sup>[8-9]</sup>。其中,MMR-d型、NSMP型和p53异常型分别对应于TCGA分子分型中的MSI-H型、低拷贝数





型和高拷贝数型。POLE 突变型患者的预后良好,MMR-d 型和 NSMP 型预后中等,而 p53 异常型预后较差。

组织学病理分型与分子分型间存在一定的关联<sup>[10]</sup>。在低级别子宫内膜样癌中,大部分为 NSMP 型,小部分为 MMR-d 型,POLE 突变型和 p53 异常型少见。在高级别子宫内膜样癌中,MMR-d 型、POLE 突变型和 p53 异常型占比均明显增高;去分化和(或)未分化癌患者中,约 1/2 为 MMR-d 型;浆液性癌几乎均为 p53 异常型。高级别子宫内膜样癌在临床、预后和分子层面上具有显著异质性,是最有可能获益于分子分型的子宫内膜癌病理类型<sup>[11-13]</sup>;其他特殊类型的子宫内膜癌也很有可能从分子分型中获益。分子分型可以与传统临床病理因素结合改进子宫内膜癌的风险评估,并可能成为影响子宫内膜癌治疗决策的重要因素<sup>[11,14]</sup>。

国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)2023 年(FIGO 2023)的子宫内膜癌分期标准<sup>[11]</sup>建议,在条件许可时将分子分型添加至分期标准中,以更好地评估预后。如果为 POLE 突变型子宫内膜癌,局限于子宫体,或累及子宫颈的病变,无论淋巴脉管间隙浸润(lymphatic vascular space invasion, LVSI)程度、任何病理类型,分期均归为 I<sub>a-m-POLEmut</sub> 期(其中“m”表示分子分型);而 p53 异常型子宫内膜癌,局限于子宫体且合并任何程度的肌层浸润,无论是否有子宫颈受累、LVSI 和任何病理类型,都归为 II<sub>c-m-p53abn</sub> 期;如为 MMR-d 型或 NSMP 型子宫内膜癌,则不会改变 FIGO 分期,但也应将相应分子分型标注在 FIGO 分期中。对于基于传统临床病理参数的 FIGO III 期和 IV 期子宫内膜癌患者,如果分子分型已知,也不会改变传统 FIGO 分期,但应将相应分子分型标注在 FIGO 分期中以进一步积累数据。

**问题 1:**应该对哪些子宫内膜癌患者进行完整的分子分型检测?

**推荐意见:**条件许可时,建议对所有子宫内膜癌患者进行完整的分子分型(包括 POLE 突变型、MMR-d 型、p53 异常型、NSMP 型)检测,以指导预后风险分层和治疗决策。(证据级别:II 级;推荐强度:A)

在资源有限地区,如果不能对所有子宫内膜癌患者进行分子分型检测,至少应该行 MMR 和 p53 蛋白的免疫组化染色,在 MMR 和 p53 蛋白表达正常的情况下,低危型患者可考虑省略 POLE 基因

突变检测。(证据级别:III 级;推荐强度:A)

**问题 2:**应该对哪些病理类型的子宫内膜癌进行分子分型检测?

**推荐意见:**条件许可时,建议对所有病理类型的子宫内膜癌进行完整的分子分型检测(证据级别:II 级;推荐强度:A)。在资源有限地区,如果不能对所有子宫内膜癌患者进行分子分型检测,可考虑优先对高级别子宫内膜样癌、分型困难的高级别子宫内膜癌、去分化和(或)未分化癌进行完整的分子分型检测(证据级别:III 级;推荐强度:B)。分子分型在子宫内膜中肾样癌、胃肠型黏液性癌等罕见病理类型中的价值有待于进一步探讨(证据级别:III 级;推荐强度:C)。

**问题 3:**在 FIGO 2023 分期体系中,分子分型是否会影响子宫内膜癌分期?

**推荐意见:**在 FIGO 2023 分期体系中,分子分型为 POLE 突变型或 p53 异常型会影响早期子宫内膜癌的分期。若为 POLE 突变型子宫内膜癌,局限于子宫体,或累及子宫颈的病变,无论 LVSI 程度、病理类型,分期均归为 I<sub>a-m-POLEmut</sub> 期;而 p53 异常型子宫内膜癌,局限于子宫体且合并任何程度的肌层浸润,无论是否有子宫颈受累、LVSI 和任何病理类型,都归为 II<sub>c-m-p53abn</sub> 期。(证据级别:II 级;推荐强度:A)

2. 分子分型检测策略及检测标本:美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南<sup>[15]</sup>及第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类<sup>[3]</sup>均推荐简化的分子分型方法检测策略,即应用免疫组化法检测 4 个 MMR 蛋白和 p53 蛋白的表达,应用 Sanger 测序方法检测 POLE 基因热点突变或 EDM。该检测策略的技术简单、检测周期短、性价比高。采用高通量二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术可同时检测 POLE 基因突变、MSI 状态和 TP53 基因突变状态,也是目前国内广泛开展分子分型检测策略之一。MSI 状态检测也可以通过 PCR 技术进行。MMR 蛋白和 p53 蛋白的免疫组化检测与相应分子检测(MSI 状态和基因突变检测)结果间具有高度一致性,当免疫组化检测结果与相应分子检测结果不一致时,应首先除外由技术方法因素造成的“不一致”(即其中一种方法的检测结果为假阳性或假阴性)。

可选择活检、刮宫或手术切除肿瘤标本进行分子分型检测。标本的规范化处理对检测质量至关重要。进行 Sanger 测序、NGS 或 PCR 技术等分子检



测前需进行病理质控,保证肿瘤细胞占比至少为 20%~30%。

**问题 1:**在临床实践中,应采用何种策略进行完整的分子分型检测?

**推荐意见:**检测策略一,采用 Sanger 测序技术检测 POLE 基因热点突变或 EDM,采用免疫组化法检测 MMR 蛋白表达和(或)采用 PCR 技术检测 MSI 状态,采用免疫组化法检测 p53 蛋白表达(证据级别:Ⅱ级;推荐强度:A)。检测策略二,采用 NGS 技术检测 POLE 基因突变、MSI 状态和 TP53 基因突变(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:B)。

**问题 2:**如何选择检测标本?

**推荐意见:**可选择活检、刮宫或手术切除肿瘤标本进行分子分型检测。在固定和处理得当的情况下,活检标本可能比子宫切除标本的免疫组化和分子检测效果更好。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:B)

**问题 3:**在活检或刮宫标本中进行分子分型检测后,是否需要在子宫切除标本中重复检测?

**推荐意见:**同一患者的活检、刮宫和子宫切除标本的分子分型检测结果一致性高,在活检、刮宫标本中进行分子分型检测后通常无需在子宫切除标本中重复检测<sup>[11,16]</sup>。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:A)

3. 人类表皮生长因子受体 2 表达的检测:部分子宫浆液性癌(uterine serous carcinoma, USC)或癌肉瘤存在人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的过度表达。临床研究显示,HER2 阳性的进展期或复发性 USC 患者可能获益于曲妥珠单抗靶向治疗<sup>[17-20]</sup>。一项旨在评估曲妥珠单抗治疗局部晚期、不可切除、经治的转移性 HER2 阳性实体瘤患者的疗效与安全性研究[即 DESTINY-PanTumor02 (DP-02) 研究]<sup>[21]</sup>的中期结果显示,在 HER2 表达阳性[免疫组化强阳性(+++)或中等阳性(++)]的子宫内膜癌患者中,客观缓解率(overall response rate, ORR)达 57.5%,而在免疫组化(+++)表达亚组中的 ORR 可达 84.6%。

**问题:**应该对哪些子宫内膜癌患者进行 HER2 表达的检测?采用什么方法检测?

**推荐意见:**对进展期或复发性 USC 或癌肉瘤患者进行 HER2 免疫组化检测以指导抗 HER2 靶向治疗(证据级别:Ⅱ级;推荐强度:A)。因 p53 异常型子宫内膜癌的病理分型重复性差<sup>[10]</sup>,可考虑对所有 p53 异常型子宫内膜癌(无论何种病理类型)进行 HER2 免疫组化检测(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:

A)。应根据不同的靶向药物选择合适的抗体与判读标准;在免疫组化检测结果不确定时,采用荧光原位杂交技术检测进行确认(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:B)。

4. 其他泛实体瘤伴随诊断标志物及肿瘤分子病理检测的应用:基于一项关于帕博利珠单抗治疗的晚期实体瘤患者肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)与预后关系的研究(即 KEYNOTE-158 研究),2020 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 TMB 作为帕博利珠单抗的泛实体瘤伴随诊断生物学标志物。KEYNOTE-158 研究中纳入了 15 例高 TMB (TMB-H; TMB≥10 mut/Mb)的子宫内膜癌患者,ORR 达到 46.7%<sup>[22]</sup>。因此,NCCN 指南推荐,对于复发、转移或高危的子宫内膜癌患者,可考虑进行 TMB 检测,用于指导帕博利珠单抗的使用<sup>[23]</sup>。子宫内膜癌患者中的 TMB 水平与 MMR、MSI 及 POLE 状态相关,MMR-d 型(或 MSI-H 型)患者通常为 TMB-H,POLE 基因的核酸外切酶结构域致病性突变患者通常表现为超高 TMB (TMB≥100 mut/Mb)。近年来,NTRK 基因融合<sup>[24-25]</sup>、RET 基因融合<sup>[26]</sup>、BRAF V600E 基因突变<sup>[27]</sup>也先后被美国 FDA 批准作为泛实体瘤靶向治疗的伴随诊断生物学标志物,但这些标志物在子宫内膜癌中罕见,治疗及预后数据有待于进一步积累。

分子病理检测在子宫内膜癌中的应用越来越广泛。子宫内膜和卵巢双原发性癌与子宫内膜癌伴卵巢转移或卵巢上皮性癌(卵巢癌)伴子宫内膜转移之间的鉴别诊断一直是临床医师关注的重点和病理医师诊断的难点。然而,通过 NGS 技术比对病灶间基因突变的异同,证实了在绝大多数同时发生的子宫内膜和卵巢低级别子宫内膜样癌患者(包括之前被诊断为双原发性癌患者)中,其子宫内膜和卵巢病灶间存在克隆相关性,提示,同时发生的子宫内膜和卵巢病灶是从一个部位播散至另一部位的(可能是通过输卵管腔道)<sup>[28-29]</sup>。分子层面的新认识给传统的临床病理观点带来了冲击和挑战,此类患者的预后风险分层及辅助治疗策略仍有待于更多临床数据的积累。考虑到此类患者的生物学行为相对“惰性”,FIGO 2023 子宫内膜癌分期标准中将局限于子宫与卵巢的低级别子宫内膜样癌(需满足以下标准:肌层浸润<1/2,缺乏广泛或大量 LVSI,无其他转移灶,卵巢病灶为单侧、限于卵巢、无包膜浸润或劈裂)归入 Ia3 期<sup>[11]</sup>。除了肿瘤来源





的判定,分子病理检测对于传统组织学病理诊断也具有重要的参考价值。除前文中已经提及的分子分型与子宫内膜癌病理类型之间的关联性外,某些病理亚型具有独特的分子病理改变,例如子宫内膜中肾样癌中的KRAS基因突变、部分去分化和(或)未分化癌中的SMARCA4基因功能缺失性变异,分子病理检测可能提供诊断线索和潜在靶向治疗机会;再如,SMARCA4缺陷型未分化肉瘤与未分化子宫内膜癌的组织学病理形态类似,但前者的发病年龄更早且预后更差,分子病理检测可有助于两者之间的鉴别,未分化子宫内膜癌常可检出子宫内膜癌相关分子改变(如TP53、PTEN、PIK3CA基因突变,MMR-d型或MSI-H型等)<sup>[30-31]</sup>。

**问题:**在复发或转移性子宫内膜癌中,可以考虑检测哪些泛实体瘤伴随诊断标志物?

**推荐意见:**建议采用NGS技术对复发或转移性子宫内膜癌患者进行泛实体瘤伴随诊断标志物(如TMB、NTRK基因融合、RET基因融合、BRAF V600E基因突变)的检测,以评估免疫治疗及靶向治疗的机会;可考虑进行更广泛的基因检测(如PIK3CA、PTEN、KRAS基因等),以寻求泛癌靶向治疗临床试验的入组机会;应对NGS技术与流程进行充分的性能验证。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:B)

## 二、初治子宫内膜癌的危险程度分层

由于子宫内膜癌在早期就会出现阴道不规则流血等症状,约2/3的子宫内膜癌患者在诊断时是肿瘤局限于子宫体的早期病变<sup>[32]</sup>。但复发和晚期患者的死亡率较高,识别复发和转移相关的危险因素,进行危险程度分层,针对不同患者给予适当处理,可改善患者的预后。目前认为,子宫内膜癌的预后相关危险因素包括病理分级、特殊病理类型、肌层浸润深度、患者年龄、淋巴结转移、肿瘤大小、LVSI以及子宫下段受累等<sup>[33]</sup>。既往已有研究根据上述危险因素进行危险程度分层并探索术后辅助治疗方式,以期改善患者的预后。在一项关于手术和术后放疗对I期子宫内膜癌患者预后影响的多中心随机试验(即PORTEC-1研究)<sup>[34]</sup>中,将高中危型患者定义为具有G<sub>3</sub>、深肌层浸润和年龄>60岁中至少两个危险因素。美国妇科肿瘤学组(Gynecologic Oncology Group, GOG)-99研究<sup>[35]</sup>中,子宫内膜癌的危险因素包括G<sub>2</sub>~G<sub>3</sub>、外1/3肌层浸润、LVSI,高中危型患者定义为任何年龄+所有危险因素,或年龄>50岁+两个及以上危险因素,或年龄>70岁+任一危险因素。2013年TCGA项目提出

了子宫内膜癌的分子分型,已有多项研究证实分子分型有助于预测患者的预后和复发风险,结合临床病理特征和分子分型指导子宫内膜癌进行术后辅助治疗,是未来临床诊疗的方向。

### (一)初次手术治疗

1. 手术方式:病灶局限于子宫的患者(包括高危病理类型)可首选微创手术方式。两项前瞻性随机对照研究将开腹及微创手术进行比较,发现两组患者的预后相当,而微创手术组患者的术后恢复更快<sup>[36-37]</sup>。术中应避免任何肿瘤组织进入腹腔,包括肿瘤破裂或组织分碎术(包括袋内碎瘤);如果经阴道取出子宫有破裂风险,应改用其他措施(例如经腹部小切口、使用内取物袋等)。

2. 手术范围:早期子宫内膜癌的手术范围包括子宫全切除+双侧附件切除术,并行淋巴结分期。淋巴结分期可行前哨淋巴结活检或盆腔及腹主动脉旁淋巴清扫术。在早期子宫内膜癌前哨淋巴结活检研究中,前哨淋巴结阴性可认为等同于盆腔及腹主动脉旁淋巴清扫阴性<sup>[38]</sup>。前哨淋巴结的病理超分期检查可发现常规病理检查难以发现的微小转移。如果术后病理检查提示前哨淋巴结阳性,需行相应的辅助治疗。前哨淋巴结活检与盆腔淋巴清扫术相比降低了术后并发症,尤其是下肢淋巴水肿的发生率<sup>[39]</sup>。如果术中发现明显肿大或可疑淋巴结,无论其是否为前哨淋巴结,均应切除,酌情送冰冻病理检查<sup>[40]</sup>。如果术中冰冻病理检查提示盆腔淋巴结阳性,需行腹主动脉旁淋巴结切除术。

对于存在深肌层浸润、高级别肿瘤、高危病理类型(USC、透明细胞癌和癌肉瘤)等高危因素的患者,行前哨淋巴结活检代替盆腔及腹主动脉旁淋巴清扫术,目前尚存在争议。

如果术前影像学评估存在卵巢或腹膜转移的患者,建议行大网膜切除术。对于USC、透明细胞癌、去分化和(或)未分化癌、癌肉瘤等高危病理类型的患者,需进行大网膜切除或活检术。

虽然不是分期指标,仍推荐在术中常规取腹水或腹腔冲洗液行细胞学检查,但其细胞学结果不能单独指导术后辅助治疗。

对于怀疑或有肉眼可见子宫颈受侵的患者,需行子宫颈活检或盆腔磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查,若结果阴性,手术方式与肿瘤局限于子宫体时相同;若结果阳性,适合手术者可选择子宫全切除+双侧附件切除+盆腔及腹主动脉旁淋巴清扫术,为达到切缘阴性,可考虑



行子宫广泛性切除术。手术切除困难者,可先行外照射放疗+阴道近距离放疗±以铂类为基础的增敏化疗,放疗后适合手术者再行手术切除;也可先行系统治疗(包括化疗、免疫治疗、靶向治疗、内分泌治疗)再评估手术的可行性,仍不适合手术者行外照射放疗+阴道近距离放疗。

**问题 1:** 初治患者需进行哪些影像学评估?

**推荐意见:** 可行盆腔 MRI 检查以明确肿瘤的原发灶(子宫颈管或子宫内膜)并评估肿瘤的局部及转移范围。建议行胸、腹、盆腔 CT 检查以了解有无远处转移。颈、胸、腹、盆腔、腹股沟的正电子发射体层摄影(positron emission tomography, PET)-CT 检查可进一步协助判断有无转移病灶。此外,也可根据临床表现选择其他影像学检查,以明确转移病灶情况,如骨扫描以及颈、腋下等局部超声检查等。肿瘤浸润深度以及有无转移灶的评估对于判断是否能保留生育功能或内分泌功能非常重要。(证据级别: II 级;推荐强度: A)

**问题 2:** 子宫内膜活检的病理报告应包括哪些信息?

**推荐意见:** 术前病理诊断的标本通常通过宫腔镜检查或分段诊刮术获取,病理诊断应至少包括病理类型和病理分级。病理类型及病理分级有助于判断是否可保留生育功能或内分泌功能以及确定手术范围。有条件的地区可进行免疫组化或子宫内膜癌分子分型辅助诊断。(证据级别: II 级;推荐强度: A)

**问题 3:** 哪些患者可以考虑保留卵巢?

**推荐意见:** 对于有保留卵巢愿望的患者,需评估是否存在危险因素。如果肿瘤局限于子宫,肌层浸润 $<1/2$ ,肿瘤直径 $<2$  cm,病理分级为 $G_1$ 、 $G_2$ ,卵巢外观正常,无乳腺癌、卵巢癌、Lynch 综合征家族史,年龄 $<45$  岁且卵巢功能正常,病理类型为子宫内膜样癌,可考虑保留卵巢,但建议术中切除输卵管。(证据级别: III 级;推荐强度: B)

(二)不全分期手术后的补救治疗

不全分期手术指术后意外发现的子宫内膜癌,术中并未进行必要的淋巴结切除、大网膜切除或活检。通常手术范围仅为子宫全切除+双侧附件切除术或仅行子宫全切除术。术后应根据病理类型及浸润情况,并及时行全面影像学检查,以了解有无残留灶及转移灶,必要时建议尽快进行全面分期手术,术后根据病理结果选择相应的治疗方案。

**问题 1:** 对于已行子宫全切除+双侧附件切除

术的不全分期手术患者,哪些患者可不行二次手术及术后辅助治疗?

**推荐意见:** 如果术后影像学检查阴性,对于子宫内膜样癌 $G_1$ 、 $G_2$ ,LVSI 阴性,肌层浸润 $<1/2$ ,年龄 $<60$  岁者,可考虑不行二次手术,也不需术后辅助治疗。(证据级别: II 级;推荐强度: B)

**问题 2:** 对于行子宫全切除±双侧输卵管切除术的不全分期手术患者,哪些患者需要行二次手术?

**推荐意见:** 如果术后影像学检查阴性,对于肿瘤侵犯深肌层,肿瘤直径 $>2$  cm, $G_3$ ,有乳腺癌、卵巢癌、Lynch 综合征家族史,高危病理类型,年龄 $>45$  岁,没有保留卵巢意愿等任意 1 个因素存在的患者,建议行二次手术切除卵巢,并根据具体高危因素行淋巴结分期和(或)大网膜切除或活检术。(证据级别: II 级;推荐强度: B)

(三)术后辅助治疗

子宫内膜癌患者术后推荐行分子分型检测,参考 2022 年 ESMO 指南<sup>[14]</sup>,根据病理诊断及分子分型进行危险程度分层,并决定术后辅助治疗。具体危险程度分层见表 3。

**问题 1:** 哪些患者术后不需要辅助治疗?

**推荐意见:** 对于低危型中 I a 期子宫内膜样癌(证据级别: I 级;推荐强度: A)或 I 期 POLE 超突变型,不建议术后辅助治疗(证据级别: II 级;推荐强度: A);对于中危型中局限于子宫内膜的非子宫内膜样癌,腹腔冲洗液阴性,不建议辅助治疗(证据级别: III 级;推荐强度: A)。

**问题 2:** 哪些患者术后需要行辅助放疗?

**推荐意见:** 对于高危型患者,推荐术后辅助外照射放疗±阴道近距离放疗±同步以顺铂为基础的联合化疗,或选择系统化疗(证据级别: I 级;推荐强度: A)。对于中高危型患者,推荐盆腔外照射放疗±阴道近距离放疗,对于分化良好、完全分期术后且 LVSI 阴性,也可采用单独阴道近距离放疗。若存在 $G_3$ 和(或)广泛 LVSI,可酌情增加同步或序贯化疗(证据级别: II 级;推荐强度: A)。中危型中局限于子宫内膜的非子宫内膜样癌和(或)p53 异常型子宫内膜癌,腹腔冲洗液阳性,也建议系统化疗(证据级别: II 级;推荐强度: B)。

**问题 3:** 哪些患者术后需行近距离放疗?

**推荐意见:** 对中危型患者,首选行阴道近距离放疗。对中高危型和高危型患者,若存在阴道高发风险(如子宫颈受侵、阴道切缘阳性或邻近切





表3 子宫内膜癌的危险程度分层及其描述

类别	描述
低危型	I a 期(G <sub>1</sub> 、G <sub>2</sub> )子宫内膜样癌(MMR-d 型和 NSMP 型), LVSI 阴性或局灶阳性 I ~ II 期 POLE 超突变型(III 期 POLE 超突变型也归低危型, 但尚无免于术后辅助治疗的安全性数据)
中危型	I a 期(G <sub>3</sub> )子宫内膜样癌(MMR-d 型和 NSMP 型), LVSI 阴性或局灶阳性 I a 期非子宫内膜样癌(包括浆液性癌、透明细胞癌、未分化癌、癌肉瘤、混合性癌)和(或)p53 异常型, 无肌层浸润, LVSI 阴性或局灶阳性 I b 期(G <sub>1</sub> 、G <sub>2</sub> )子宫内膜样癌(MMR-d 型和 NSMP 型), LVSI 阴性或局灶阳性 II 期(G <sub>1</sub> )子宫内膜样癌(MMR-d 型和 NSMP 型), LVSI 阴性或局灶阳性
中高危型	I 期子宫内膜样癌(MMR-d 型和 NSMP 型), 任何病理分级、任何肌层浸润深度, 伴弥漫性 LVSI I b 期 G <sub>3</sub> 子宫内膜样癌(MMR-d 型和 NSMP 型), 无论 LVSI 状态 II 期 G <sub>1</sub> 子宫内膜样癌(MMR-d 型和 NSMP 型)伴广泛 LVSI II 期 G <sub>2</sub> 、G <sub>3</sub> 子宫内膜样癌(MMR-d 型和 NSMP 型)
高危型	所有分期、所有病理分级, p53 异常型, 伴肌层浸润 所有分期, 子宫浆液性癌、未分化癌、癌肉瘤, 伴肌层浸润 III ~ IV a 期, 无残留灶, 无论病理分级和分子分型

注: MMR-d 表示错配修复缺陷; NSMP 表示无特殊分子改变; LVSI 表示淋巴管间隙浸润

缘), 建议外照射放疗后补充阴道近距离放疗。(证据级别: II 级; 推荐强度: A)

**问题 4:** 对于 POLE 超突变型患者, 需要参考哪些因素决定术后辅助治疗?

**推荐意见:** 对于分子分型证实 POLE 超突变型患者, 需根据术后病理诊断明确分期。既往已有多项回顾性研究和荟萃分析证实, POLE 超突变型患者的预后良好, 然而这些研究纳入的多为 I、II 期患者, III 期患者的样本量较小。因此, I、II 期患者可考虑不予术后辅助治疗(证据级别: II 级; 推荐强度: A)。而 III 期和 IV 期 POLE 超突变型患者, 是否需要术后辅助治疗尚存争议, 建议根据具体高危因素进行个体化辅助治疗(证据级别: III 级; 推荐强度: B)。

### 三、晚期、复发的难治性子宫内膜癌的治疗

晚期子宫内膜癌是指首次诊断时为 III、IV 期(FIGO 2023 子宫内膜癌分期标准<sup>[11]</sup>), 即病变出现子宫外侵犯和盆腔以外的转移。复发性子宫内膜癌定义为任何分期的子宫内膜癌治疗后出现复发。晚期、复发或转移性子宫内膜癌, 对经典放化疗的疗效不佳, 尚无有效的治疗手段, 这部分患者也称为难治性子宫内膜癌, 总体预后较差。

子宫内膜癌以手术治疗为主, I、II 期患者的术后复发率约 15%, 复发大多数发生在治疗后 3 年内, 50%~70% 的复发患者有症状。局限于阴道或盆腔的复发经过治疗后仍有较好的效果, 孤立的阴道复发经放疗后 5 年生存率达 50%~70%<sup>[41]</sup>。超出阴道或盆腔淋巴结转移或复发的患者则预后较差, 复发患者的治疗应充分考虑复发部位、既往是否接受过放疗等因素。近年来, 传统治疗与免疫治疗、

靶向治疗及内分泌治疗联合, 显示出较好的应用前景。强烈推荐治疗前经 MDT 讨论, 充分评估手术、化疗、放疗、内分泌治疗、免疫治疗及靶向治疗的可行性, 以确定最佳治疗方案。

#### 1. 难治性子宫内膜癌的整体评估。

**问题:** 除了子宫内膜癌规范的检查外, 晚期、复发的难治性子宫内膜癌的特殊临床检查还需包含哪些?

**推荐意见:** (1) 完善多项血清肿瘤标志物检测, 包括癌抗原 125 (cancer antigen 125, CA<sub>125</sub>)、癌抗原 199 (cancer antigen 199, CA<sub>199</sub>)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 等。(2) 全面影像学检查, 评估复发转移的部位、范围及累及器官, 是否存在远处转移, 推荐全身 PET-CT 检查, 或全腹盆腔增强 CT 或 MRI 检查、胸部 CT 检查。(3) 推荐对晚期和复发患者的组织标本进行 HER2、MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 蛋白的免疫组化检测, 强烈推荐进行分子分型(既往未分型者)或组合基因检测。(证据级别: II 级; 推荐强度: A)

2. 晚期子宫内膜癌的治疗: 手术治疗仍然是晚期子宫内膜癌的重要治疗方法。肿瘤细胞减灭术、改良的盆腔器官廓清术, 可作为部分晚期和复发患者的治疗选择。对初诊时评估肿瘤负荷较大, 特别是有盆腔外腹腔内播散, 或远处转移的晚期患者, 经妇科肿瘤专科医师及外科团队评估无法通过初始手术满意切除病灶, 或患者不能耐受手术治疗, 推荐可予新辅助化疗, 化疗后重新评估是否可行手术治疗。日本妇科肿瘤学组 (Japan Gynecologic Oncology Group, JGOG)-2046 研究<sup>[42]</sup>证实, 对于转移性子宫内膜癌, 新辅助化疗后减瘤手术是一种可



行且可接受的治疗方法。

**问题:**如何对晚期、复发患者进行手术治疗?

**推荐意见:**对于可耐受手术且病变已超出子宫但局限于盆、腹腔的Ⅲ、Ⅳ期患者,行子宫全切除+双侧附件切除+肿瘤细胞减灭术,手术目标是尽可能达到无肉眼可见残留灶(no visible residual disease, R0)。术后辅助系统治疗±外照射放疗±阴道近距离放疗<sup>[43]</sup>。对于可耐受手术但有远处转移的患者,系统治疗±子宫全切除和双侧附件切除术,术后给予个体化外照射放疗±立体定向放疗<sup>[44]</sup>。

初治时评估不耐受手术的患者分为:(1)局部或区域转移者,推荐先行外照射放疗±阴道近距离放疗±系统治疗后,再次评估手术治疗的可行性。(2)远处转移者,推荐先行系统治疗后再评估,根据治疗效果选择是否手术切除和(或)放疗<sup>[45-46]</sup>。(证据级别:Ⅱ级;推荐强度:A)

3. 复发性子宫内膜癌的治疗:一般根据子宫内膜癌的复发部位将其分为阴道残端孤立复发、盆腔区域复发、远处复发3种情况。对复发性子宫内膜癌的治疗需要综合考虑复发部位、既往治疗手段(放疗、化疗及其他药物治疗)、复发间隔时间、初治时分期、病理类型、病理分级等情况。常用的治疗方法包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗、免疫治疗等综合治疗措施,由MDT决定综合治疗方案。

**问题:**如何治疗局部区域复发的子宫内膜癌?

**推荐意见:**既往未接受过放疗或者复发病灶位于放疗野外的患者,可选择外照射放疗±阴道近距离放疗±系统治疗,或者手术探查+病灶切除±术中放疗(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:B)。选择手术者若病灶局限于阴道或阴道旁软组织,术后补充外照射放疗±阴道近距离放疗±系统治疗;若病灶局部扩散至盆腔淋巴结或髂总淋巴结或腹主动脉旁淋巴结,术后补充外照射放疗±系统治疗,复发到达上腹部和腹膜不可切除或有残留灶,术后可补充系统治疗±个体化外照射放疗。(证据级别:Ⅱ级;推荐强度:B)

复发病灶位于既往放疗野内的患者,(1)若既往仅接受过阴道近距离放疗,其处理方法与复发病灶既往未接受过放疗者相同。(2)若既往接受过外照射放疗,可选择手术探查+病灶切除±术中放疗(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:B)。(3)如既往放疗情况不详,可选择系统治疗±姑息性放疗,或阴道近距离放疗±系统治疗(证据级别:Ⅱ级;推荐强度:A)。

(4)如为孤立转移灶,可考虑手术切除和(或)外照射放疗或消融治疗±系统治疗;如为播散性病灶,行系统治疗±姑息性外照射放疗(证据级别:Ⅱ级;推荐强度:B)。

4. 晚期、复发的难治性子宫内膜癌的系统治疗:子宫内膜癌的系统治疗包括化疗、免疫治疗、靶向治疗和内分泌治疗,鼓励患者参加临床试验。常用的化疗药物包括紫杉类、铂类、蒽环类等。需要结合患者既往是否接受过化疗及复发间隔时间进行药物选择。随着对肿瘤细胞以及肿瘤免疫微环境研究的不断深入,细胞程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)或细胞程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抗体在复发或晚期子宫内膜癌的治疗中进行了较多临床研究,提示,PD-1或PD-L1抗体治疗可改善晚期、复发性子宫内膜癌患者的预后。

子宫内膜癌的内分泌治疗药物包括孕激素类药物、芳香化酶抑制剂、抗雌激素类药物、促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)。以高效孕激素为主的联合用药可获得更好的反应率,两项随机试验(GOG-153和GOG-119研究)评估孕酮和他莫昔芬联合治疗获得了更好的疗效<sup>[47-48]</sup>。雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂维妥色替(vistusertib)联合阿那曲唑治疗雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性的复发或转移性子宫内膜癌患者的安全性和疗效良好<sup>[49]</sup>。晚期或复发性子宫内膜癌患者中依维莫司联合来曲唑治疗也获得了不错的疗效<sup>[50]</sup>。

**问题1:**化疗方案的选择?

**推荐意见:**首选紫杉醇(或紫杉醇脂质体)+卡铂方案化疗<sup>[51]</sup>。其他联合化疗方案包括多西他赛+卡铂。(证据级别:Ⅰ级;推荐强度:A)

二线化疗方案:脂质体多柔比星+顺铂、紫杉醇+顺铂/脂质体多柔比星<sup>[46]</sup>、白蛋白紫杉醇、多西他赛等方案。(证据级别:Ⅱ级;推荐强度:B)

**问题2:**如何进行个体化的免疫检查点抑制剂治疗?

**推荐意见:**(1)单药治疗:帕博利珠单抗用于既往接受系统治疗后进展的TMB-H、MSI-H型或MMR-d型复发性子宫内膜癌的治疗<sup>[22,52]</sup>;多塔利单抗用于MSI-H型或MMR-d型复发性子宫内膜癌的治疗<sup>[53]</sup>;纳武利尤单抗及阿维鲁单抗用于MSI-H型





或 MMR-d 型复发性子宫内膜癌的二线及后线治疗<sup>[54-55]</sup> (证据级别: II 级; 推荐强度: B)。(2) 多药联合治疗: 帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于既往接受含铂药物治疗后进展的非 MSI-H 型或 MMR-d 型晚期、复发的子宫内膜癌<sup>[56]</sup>; 帕博利珠单抗联合紫杉醇+铂类药物用于晚期、复发的子宫内膜癌的一线治疗<sup>[57]</sup>; 多塔利单抗联合紫杉醇+铂类药物用于晚期、复发的子宫内膜癌的一线治疗<sup>[58]</sup> (证据级别: I 级; 推荐强度: A)。

#### 问题 3: 如何进行内分泌治疗?

**推荐意见:** 对于 ER、PR 阳性的子宫内膜癌患者, 可考虑行内分泌治疗。内分泌治疗不仅将继续成为一种重要的治疗选择, 而且可以成为靶向治疗组合的重要组成部分。推荐优先使用醋酸甲地孕酮、他莫昔芬(交替使用), 或者依维莫司、来曲唑。(证据级别: II 级; 推荐强度: B)

#### 四、特殊病理类型子宫内膜癌的临床综合管理

1. USC: 虽然 USC 仅占有子宫内膜癌的 10%, 但这种病理类型的子宫内膜癌患者通常为晚期, 预后较差, 占子宫内膜癌导致死亡患者的 40%<sup>[59]</sup>。USC 患者合并腹腔内种植转移可能出现血清 CA<sub>125</sub> 水平的升高。病理形态学上, 超过 1/3 的 USC 可合并其他类型的子宫内膜癌, 通常是子宫内膜样癌和子宫内膜透明细胞癌成分。免疫组化和分子病理检测对鉴别 USC 具有重要意义, 表现为 p53 异常型, 弥漫性 p16 蛋白阳性和 Wilms 瘤基因 1(WT-1)蛋白低表达, 约 1/3 的 USC 存在 HER2 蛋白阳性表达<sup>[60]</sup>。分子病理诊断发现, 与 USC 相关的基因突变主要有 TP53 基因突变、PIK3CA 基因突变或扩增、ERBB2 基因扩增、CCNE1 基因扩增、FBXW7 基因突变或缺失、PPP2R1A 基因突变、同源重组修复基因突变<sup>[5]</sup>。近年来, 针对检测到的基因突变进行靶向治疗也切实取得了疗效上的突破。

USC 的治疗主要还是依靠手术, 相对于子宫内膜样癌, USC 的术后辅助治疗更强调化疗。早期 USC 的术后辅助治疗缺乏前瞻性的大规模临床试验, PORTEC-1 研究和 GOG-99 研究都没有纳入 USC 患者。一项回顾性队列研究表明, I 期 USC 患者行术后辅助化疗后的复发率最低 (11.2%)<sup>[61]</sup>。PORTEC-3 研究中的分子分型检测表明, p53 异常型子宫内膜癌患者接受术后放疗及化疗后的预后优于仅接受放疗者<sup>[62]</sup>。对于 III、IV 期患者, 满意的肿瘤细胞减灭术仍然是获得更佳预后的关键<sup>[63]</sup>。GOG-122 研究比较了晚期子宫内膜癌患者术后辅

助治疗的疗效, 发现化疗优于全腹腔放疗<sup>[45]</sup>, 该研究使用的化疗方案是多柔比星+顺铂, 但现在的研究结果更倾向于使用紫杉醇+卡铂方案<sup>[59]</sup>。GOG-258 研究比较了 III、IVa 期子宫内膜癌患者进行术后辅助化疗与辅助放疗的预后, 结果显示, 辅助化疗与辅助放疗的无进展生存 (progression-free survival, PFS) 时间和总生存 (overall survival, OS) 时间分别比较均无明显差异<sup>[64]</sup>。对于 HER2 阳性的晚期或复发的 USC 患者, 化疗基础上加用 HER2 抑制剂可以改善患者预后<sup>[65]</sup>。

**问题 1:** 除了规范的子宫内膜癌检查, USC 的临床病理诊断还需包含哪些?

**推荐意见:** 活检病理检查提示 USC 的患者, 在规范的血清学、影像学检查外, 需进行肿瘤标志物血清 CA<sub>125</sub> 水平的检测, 组织标本免疫组化检测应行 p53、HER2 染色, 如有条件可进行肿瘤浸润性淋巴细胞计数和分子遗传学检测。(证据级别: II 级; 推荐强度: A)

#### 问题 2: 早期 USC 的治疗选择?

**推荐意见:** 早期的 USC 以手术治疗为主, 手术范围应按照 NCCN 子宫内膜癌手术的标准进行全面分期手术, 同时应行大网膜切除, 可考虑切除阑尾。术后辅助治疗方面, 建议 I 期患者进行紫杉醇+卡铂方案化疗 6 个疗程, 加阴道内照射治疗; II 期患者可考虑增加盆腔外照射治疗。(证据级别: I 级; 推荐强度: A)

#### 问题 3: 晚期或复发的 USC 的治疗如何选择?

**推荐意见:** 应进行 MDT 的综合管理, 评估手术、化疗、放疗及靶向治疗的可行性, 并讨论治疗的顺序, 留取临床资料, 开展相关临床试验。手术仍然是 USC 患者首选的治疗方式, 对于肿瘤负荷较大的患者, 经过 MDT 讨论后可尝试新辅助化疗后的手术治疗, 以达到减瘤的目的。对于复发的 USC 患者, 建议进行 MDT 评估后, 如有可能则尝试行肿瘤细胞减灭术。对于 HER2 阳性的 USC 患者, 可考虑加用曲妥珠单抗维持治疗。对于肿瘤细胞浸润的患者, 可考虑 PD-1 或 PD-L1 单抗治疗。(证据级别: II 级; 推荐强度: B)

2. 子宫内膜透明细胞癌: 子宫内膜透明细胞癌是一种较为少见的病理类型, 对其病因学和转归的认识相对缺乏<sup>[66]</sup>。诊断主要依靠组织学病理检查, 镜下呈高级别的肿瘤表现; 免疫组化表现为肝细胞核因子 1 $\beta$  (hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$ , HNF-1 $\beta$ ) 阳性, WT-1 阴性, 新天冬氨酸蛋白酶 A (Napsin A) 阳



性,ER、PR 阴性<sup>[3]</sup>。大部分子宫内膜透明细胞癌的分子特征为 p53 异常型或 NSMP 型, p53 异常型占 30%~50%, 预后也较差。基因测序结果表明, 子宫内膜透明细胞癌的基因突变主要与染色质重构和转录调控有关, 包括 ARID1A、ZFHX、PIK3CA、TSPYL2 等基因突变, 另外 KRAS 基因突变也有报道, 而 CTNNB1 和 PTEN 基因突变较少见于子宫内膜透明细胞癌<sup>[67]</sup>。近年的一项荟萃分析包括了 114 例子宫内膜透明细胞癌患者, 分子分型的预后结果提示, POLE 突变型、MMR-d 型、NSMP 型和 p53 异常型子宫内膜癌患者的 5 年 OS 率分别为 100%、91%、49%、35%<sup>[57]</sup>。由于子宫内膜透明细胞癌的预后相对较差, 被认为是高危病理类型, 因此, 通常需要辅助治疗, 包括放疗和化疗, 但由于研究较少, 临床上仍需根据病理情况、分子分型和患者个人情况进行个体化辅助治疗。

**问题 1:** 子宫内膜透明细胞癌分期手术的范围?

**推荐意见:** 手术是子宫内膜透明细胞癌最主要的治疗手段, 此类患者不适合保留生育功能。早期患者应进行标准的子宫内膜癌分期手术, 晚期转移患者具备手术条件者应尽量减瘤, 目标是 R0。目前, 大部分学者仍主张行系统性淋巴清扫术, 也有少数指南如 NCCN、ESGO/ESTRO/ESP 指南<sup>[4]</sup>提出, 对于早期中高危型患者, 可考虑前哨淋巴结切除。由于大网膜转移较少, 早期子宫内膜透明细胞癌不是必须行大网膜切除的。(证据级别: II 级; 推荐强度: A)

**问题 2:** 早期子宫内膜透明细胞癌患者的术后辅助治疗?

**推荐意见:** 对于未进行分子分型的早期子宫内膜透明细胞癌患者, I a 期无肌层浸润者认为是中危型, 其他都视为高危型, 按照临床病理特征进行危险程度分层后制定后续的辅助治疗方案。如果进行了分子分型, I、II 期 POLE 超突变型被认为是低危型, 无需辅助治疗; p53 异常型属于高危型, 建议进行辅助化疗, 高危型患者应该考虑进行盆腔放疗和阴道近距离放疗; 早期 MMR-d 型和 NSMP 型子宫内膜透明细胞癌患者的辅助治疗无明确的推荐意见, 可根据临床病理特征进行危险程度分层后行相应的辅助治疗。(证据级别: III 级; 推荐强度: B)

3. 子宫内膜去分化和(或)未分化癌: 子宫内膜去分化和(或)未分化癌是具有高度侵袭性的子宫内膜癌, 仅占有所有子宫内膜癌的 1% 左右<sup>[68]</sup>。未分

化癌的病理表现为黏附性差的肿瘤呈实性片状生长, 肿瘤细胞呈单形性, 圆形或卵圆形, 胞质少, 胞核呈空泡状、核仁显著、染色质致密; 去分化癌的病理表现为未分化癌同时合并 G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub> 子宫内膜样癌成分。未分化癌以往常易误诊为高级别子宫内膜样癌, 但通常不表达 ER、PR; 分子特征上, 子宫内膜去分化和(或)未分化癌中 MMR-d 型占 44.0%, POLE 突变型占 12.4%, p53 异常型占 18.6%, 明显不同于子宫内膜样癌<sup>[69]</sup>。另外, SWI、SNF 基因缺失对预测患者不良预后更有临床意义<sup>[70]</sup>。总体来说, 子宫内膜去分化和(或)未分化癌是一种 TMB 较高的子宫内膜癌, 45.0% 的患者免疫组化检测显示肿瘤细胞阳性比例分数(combined positive score, CPS)>1, 提示这一类型的肿瘤可能对 PD-1 单抗反应好<sup>[71]</sup>。

**问题 1:** 去分化和(或)未分化癌的组织学病理、免疫组化及分子病理特征是什么?

**推荐意见:** 未分化癌成分的组织学病理特征为黏附性差的肿瘤呈实性片状生长, 缺少腺体或提示其他谱系分化的生长模式; 与子宫内膜样癌成分不同, 未分化癌成分的上皮标志物(广谱细胞角蛋白 AE1/AE3、E-钙黏蛋白)以及女性生殖系统标志物[配对盒基因 8(PAX8)、ER、PR]通常呈阴性, 细胞角蛋白(CK)8/18、上皮膜抗原(EMA)呈局灶阳性, 神经内分泌标志物可呈散在阳性(一般<10% 的肿瘤细胞)。去分化和(或)未分化癌患者中, 约 1/2 为 MMR-d 型, 1/2~2/3 存在 SWI-SNF 复合体失活, 可表现为未分化癌成分中 SMARCA4/BRG1、SMARCB1/INI1、ARID1A、ARID1B 蛋白的表达缺失; 去分化癌中的未分化癌成分与子宫内膜样癌成分具有一些共同的基因改变(如 TP53、PTEN、PIK3CA 基因突变), 提示, 两种成分为同一起源。(证据级别: III 级; 推荐强度: A)

**问题 2:** 去分化和(或)未分化癌分期手术的范围?

**推荐意见:** 早期患者应进行标准的子宫内膜癌分期手术, 由于子宫内膜去分化和(或)未分化癌发生 LVSI 及淋巴结转移的概率高, 侵及深肌层或穿透浆膜的可能性大, 恶性程度高, 应行系统性淋巴清扫术, 并进行大网膜切除或活检。晚期转移患者具备手术条件时应尽量减瘤, 目标是 R0。(证据级别: III 级; 推荐强度: A)

**问题 3:** 去分化和(或)未分化癌的术后辅助治疗?

**推荐意见:** 对于未进行分子分型的早期子宫内





膜去分化和(或)未分化癌患者,Ⅰa期无肌层浸润者被认为是中危型,其他都视为高危型,按照临床病理特征进行危险程度分层后制定后续的辅助治疗方案,通常需加用含铂方案化疗。如果进行了分子分型,Ⅰ、Ⅱ期 POLE 超突变型患者被认为是低危型,无需辅助治疗;p53 异常型患者属于高危型,建议进行术后辅助化疗,根据个体情况决定是否行辅助放疗;更多的是 MMR-d 型和 NSMP 型,MMR-d 患者Ⅲ期及以上可考虑进行一线 PD-1 单抗治疗,而 NSMP 型可以考虑进一步行基因检测,查找有无特殊分子突变,如 SWI/SNF 通路上的基因缺陷,可以尝试 mTOR 抑制剂、PIK3CA 通路的抑制剂等靶向药物治疗。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:B)

4. 子宫癌肉瘤:子宫癌肉瘤(uterine carcinosarcoma, UCS)仅占子宫内膜癌的 5%。病理形态上兼具上皮性肿瘤和肉瘤两种病理类型的恶性形态,上皮性成分通常为子宫内膜样癌,肉瘤成分可以是同源性的,如平滑肌肉瘤、纤维肉瘤、子宫内间质肉瘤,也可以是异源性的,如横纹肌肉瘤、骨肉瘤或软骨肉瘤。肉瘤成分更容易发生早期局部转移,肉瘤成分超过 50% 的患者,预后更差,总体来说,UCS 患者的平均生存时间不到 2 年<sup>[72]</sup>。治疗方面,目前仍然以手术联合化疗和辅助放疗为主,化疗方案为紫杉醇+卡铂,或紫杉醇+异环磷酰胺方案<sup>[73]</sup>。UCS 中常见的体细胞突变有 TP53、PIK3CA、FBXW7、PTEN、ARID1A 基因等。但是 UCS 的分子分型研究较少,较大的一项研究中纳入了 92 例 UCS 患者,发现高拷贝数型患者的比例较高(53.2%),其次是 MSI-H 型(26.1%),POLE 超突变型(10.9%)和低拷贝数型(9.8%)的比例较低<sup>[74]</sup>。基础研究方面,有学者认为,上皮间质转化(epithelia-mesenchymal transition, EMT)可能参与了 UCS 的形成,上皮性肿瘤经去分化转而形成了肉瘤成分,研究 EMT 相关的过程可能为探索子宫内膜癌包括 UCS 的发生转化机制和寻找治疗靶点提供思路。

#### 问题 1: UCS 手术治疗的范围?

**推荐意见:**对于可切除的病灶应当以手术治疗为主,如果病灶局限于子宫,应进行标准的子宫内膜癌分期手术,由于 UCS 的淋巴结转移率较高,应当进行系统性淋巴清扫术,而且应行大网膜切除和腹膜多点活检术。晚期转移患者具备手术条件时应尽量减瘤,目标是 R0。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:A)

#### 问题 2: UCS 的术后辅助治疗?

**推荐意见:**由于 UCS 的肉瘤类型和所占比例可

能与肿瘤的生物学行为相关,手术是否切净以及淋巴结的转移情况等因素都应当作为辅助治疗决策的考量因素。GOG-261 研究结果表明,行紫杉醇+卡铂方案化疗的患者其预后是目前 UCS 中最好的,因此, NCCN 指南将紫杉醇+卡铂方案作为一线化疗方案,术后辅助化疗 6~9 个疗程。而对于有远处转移的患者,如对化疗无反应,需考虑是否以肉瘤成分转移为主,必要时可进行活检病理检查,进行更有针对性的化疗。回顾性研究显示,盆腔放疗有减少阴道残端复发的倾向。由于 UCS 的发病率低,患者的异质性高,难以进行大规模的临床试验,其治疗需要根据具体情况进行临床决策,MDT 协作的模式可能更适合 UCS 患者。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:B)

#### 五、保留生育功能的治疗

既往研究表明,中国新发子宫内膜癌患者的平均年龄为 53.5 岁,与国外相比有较为年轻的特征<sup>[75]</sup>。一部分年轻的子宫内膜癌患者仍有生育需求,同时其常见的病理类型为低级别(G<sub>1</sub>)子宫内膜样癌,通常由子宫内膜非典型增生发展而来,盆腔或腹主动脉旁淋巴结转移风险为 1%~5%,合并卵巢恶性肿瘤或者转移到卵巢的风险为 1.0%~4.5%,5 年生存率达 95% 以上<sup>[76-77]</sup>。因此, NCCN、ESGO 及我国专家都认为,对适宜的子宫内膜癌患者可以实施保留生育功能的治疗。

在行保留生育功能治疗时,由于无法获得完整的组织学标本(子宫及双侧附件等),因此,诊断更依赖于病理学、影像学 and 妇科肿瘤学的综合评估系统。如:病理学证实为低级别子宫内膜样癌;影像学(包括彩超、MRI 和 CT 检查)评估病灶局限于子宫内膜,无其他器官受累;遗传学及生殖医学评估无生殖禁忌及障碍因素;且无治疗禁忌。妇科肿瘤学专家充分告知患者保留生育功能治疗的非常规性及肿瘤风险,患者签署知情同意书。对于病情超出以上情况的患者也有治疗成功的报道,如 G<sub>2</sub>~G<sub>3</sub>Ⅰa 期无肌层浸润的子宫内膜样癌患者<sup>[78]</sup>和有 1~2 mm 肌层浸润的 G<sub>1</sub>Ⅰa 期患者<sup>[79]</sup>。2013 年以来,子宫内膜癌分子分型检测的应用日趋广泛,国内在保留生育治疗患者中已有应用<sup>[80]</sup>,但仍有待更多的临床总结。

孕激素是子宫内膜癌保留生育功能治疗的主要药物,包括醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮和左炔诺孕酮宫内释放系统(levonorgestrel-releasing intrauterine system, LNG-IUS)等。此外,联合宫腔



镜切除病灶后使用孕激素<sup>[81]</sup>、GnRH-a 联合 LNG-IUS 以及 GnRH-a 联合来曲唑也取得了良好的临床效果<sup>[82-83]</sup>。延长治疗时间可以提高治疗有效率<sup>[84-85]</sup>。为保证患者治疗的安全性并观察治疗效果,在保留生育功能的治疗中,每3个月行疗效评估,包括病理学和影像学等。以病理学为主要依据,推荐宫腔镜直视下获取子宫内膜组织标本。宫腔镜观察病灶部位及范围的变化,并直视下定点采样,对比用药前后的组织学病理改变。病理学主要检查子宫内膜在结构、腺体和细胞三方面对孕激素的反应,由有经验的病理科医师进行阅片诊断,诊断内容包括病理类型、病理分级,推荐免疫组化染色测定 ER、PR、p53、PTEN、PAX2、MMR (包括 MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6) 等蛋白的表达<sup>[86]</sup>。再结合病理学和影像学诊断,分为完全缓解、部分缓解、无反应、疾病进展和复发5种情况。

多数保留生育功能治疗的子宫内膜癌患者在用药6个月后病变内膜发生逆转,达到完全缓解。治疗有效率为70.7%~81.1%,复发率为21.0%~42.4%<sup>[87]</sup>。由于子宫内膜癌患者常合并肥胖、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、糖尿病和胰岛素抵抗,而这些因素与保留生育功能治疗的完全缓解率、复发率、治疗持续时间密切相关,因此,保留生育功能治疗在妇科肿瘤专科医师治疗肿瘤的同时,加入多学科(内科、营养科)的综合治疗有助于疾病缓解。如对于合并肝酶异常、糖尿病、PCOS 和肥胖的患者,采用降低肝酶、控制血糖、治疗胰岛素抵抗、减重和调整生活方式等干预措施都可能有助于改善治疗结局<sup>[88-91]</sup>。保留生育功能治疗达到首次肿瘤完全缓解后,建议继续巩固治疗3个月。患者从完全缓解至妊娠前,采用维持治疗(如小剂量孕激素)保护子宫内膜<sup>[92]</sup>,每6~12个月进行1次妇科肿瘤科、影像科、内科及营养科的综合评估,并在生殖医学科、产科和新生儿科的配合下,减少肿瘤复发,完成生育。年轻子宫内膜癌患者从确诊至实现活产的时间为1.4~3.0年,完全缓解后接受辅助生殖技术治疗的患者,活产率增加3~5倍<sup>[93]</sup>。

**问题1:** Lynch 综合征患者是否可行保留生育功能治疗?

**推荐意见:**患有 Lynch 综合征的女性一生发展为子宫内膜癌的风险为25%~60%, Lynch 综合征具有50%的子代遗传风险。因此,当 Lynch 综合征患者有强烈生育需求时,才考虑行保留生育功能治

疗。但患者应充分知情自身可能罹患多种肿瘤及子代携带致病基因的风险,并推荐通过胚胎植入前遗传学筛查与胚胎植入前遗传学诊断等技术来达到家族阻断的目的。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:A)

**问题2:** 分子分型检测是否有助于区分哪些患者更适于保留生育功能治疗?

**推荐意见:** p53 异常型子宫内膜癌更有可能出现晚期和高危型患者,目前认为不适于行保留生育功能治疗。MMR-d 型患者应行进一步检测是否为 Lynch 综合征,谨慎行保留生育功能治疗。POLE 突变型患者虽然病理分级高,通常有 LVSI,但预后较好,充分知情后可尝试行保留生育功能治疗。NSMP 型患者应结合临床病理表现,符合条件者可以考虑行保留生育功能治疗。分子分型在子宫内膜癌保留生育功能治疗中的意义有待更多的数据积累和更长期的随访。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:A)

**问题3:** 保留生育功能治疗评估中是否需要腹腔镜探查?

**推荐意见:** 由于适用保留生育功能治疗患者的卵巢及腹膜后淋巴结受累概率较低,一般不需要腹腔镜探查手术。但是当影像学 and 病理学检查不尽相符,或者有其他临床证据提示可疑其他部位受累时,可行腹腔镜探查术,以保障患者治疗的安全性和有效性。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:B)

**问题4:** 保留生育功能治疗评估中子宫内膜组织标本的采集方式?

**推荐意见:** 推荐宫腔镜直视下采集子宫内膜组织标本。由于宫腔镜的可视性,便于对比观察病灶部位及范围的变化,并能直视下定点采样送检以对比用药前后的病理学改变,得出精准的疗效评估。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:A)

**问题5:** 保留生育功能治疗完成后是否应接受辅助生殖技术治疗完成生育?

**推荐意见:** 保留生育功能治疗成功后,患者得到一个疾病缓解期,此时可能正常妊娠或者肿瘤复发。辅助生殖技术治疗可以缩短完全缓解至妊娠的时间。(证据级别:Ⅰ级;推荐强度:A)

妊娠降低了肿瘤的复发率。目前,尚无证据表明辅助生殖技术导致肿瘤复发。因此,推荐有生育需求的患者,在肿瘤完全缓解后寻求生殖医学专家的帮助,尽早妊娠。(证据级别:Ⅲ级;推荐强度:A)

## 六、Lynch 综合征的诊治

### (一) Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的临床病





## 理特点

Lynch 综合征又称遗传性非息肉性结直肠癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC), 是一种常染色体显性遗传性疾病, 主要由 DNA MMR 基因 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 的胚系突变及 EPCAM 基因突变所引起<sup>[94-95]</sup>。Lynch 综合征相关性子宫内膜癌占子宫内膜癌的 2%~6%, 是 Lynch 综合征女性患者最常见的首发肿瘤。Lynch 综合征相关性子宫内膜癌很少表现出雌激素依赖性肿瘤的临床特征, 平均诊断年龄为 47~55 岁, 较散发性子宫内膜癌患者年轻<sup>[96]</sup>。Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的病理类型主要为子宫内膜样癌, 但非子宫内膜样癌 (包括子宫内膜透明细胞癌、浆液性乳头状癌或恶性中胚叶混合瘤) 也可见。相较于其他类型, Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的癌周通常有密集的淋巴细胞和大量的肿瘤浸润性淋巴细胞<sup>[97]</sup>; 较散发性子宫内膜癌更易发生 LVSI 和子宫下段肿瘤。在 Lynch 综合征患者中子宫和卵巢同时发生子宫内膜样癌的情况相对常见。

**问题:** Lynch 综合征患者的子宫内膜癌有什么较为特殊的临床病理表现?

**推荐意见:** Lynch 综合征患者的子宫内膜癌发病年龄较为年轻, 通常是 60 岁之前, 缺乏常见的子宫内膜癌相关危险因素, 通常无子宫内膜非典型增生等癌前病变的病史, 易累及子宫下段, 诊断时可能同时存在子宫内膜癌和卵巢癌。有的患者存在典型的家族肿瘤病史。(证据级别: II 级; 推荐强度: A)

## (二) Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的筛查与诊断

Lynch 综合征的临床诊断标准包括阿姆斯特丹 (Amsterdam) II 临床标准、修订后的贝塞斯达 (Bethesda) 指南<sup>[98]</sup> 和美国妇科肿瘤学会 (Society of Gynecologic Oncology, SGO) 标准<sup>[99]</sup>, 但仅依靠临床标准可能造成漏诊和误诊。目前, 4 个 MMR 蛋白 (MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6 蛋白) 的免疫组化检测是 Lynch 综合征的首选初筛方法。如果 4 个 MMR 蛋白中任一蛋白核表达阴性, 判定为 MMR-d; 如果 4 个蛋白核表达均为阳性, 则判定为错配修复正常 (MMR-p)。DNA MMR 功能缺陷可导致微卫星长度发生改变, 该现象被称为 MSI。根据基因组上不稳定性微卫星位点的数量将 MSI 状态分为 3 类: MSI-H、低度微卫星不稳定性 (MSI-L)、微卫星稳定性 (microsatellite stability, MSS)。MSI 状态的

检测可以采用 PCR 技术或 NGS 技术。目前公认的 MSI 状态检测的“金标准”是 PCR 技术。MMR 蛋白的免疫组化检测结果与 MSI 状态的检测结果间具有高度的一致性 (可以达到 90% 以上), MMR-d 对应于 MSI-H, 而 MMR-p 则对应于 MSS 或 MSI-L。MMR 蛋白的免疫组化检测结果与 MSI 状态的检测结果不一致可以分为由技术因素造成的假性不一致 (假阳性或假阴性) 以及由生物学因素导致的真性不一致。目前, 国内临床检测中遇到的两种检测结果不一致的原因多数是技术因素造成的。由于每种技术均有相应的优点与局限性, 实际工作中有时候需要互相补充<sup>[100]</sup>。

需注意, Lynch 综合征仅占 MMR-d 型或 MSI-H 型子宫内膜癌患者的 10% 左右, 其余患者由 MLH1 基因启动子高甲基化 (70%) 或 MMR 基因体细胞突变等因素 (20%) 导致<sup>[101]</sup>。因此, 对于免疫组化检测初筛后提示 MMR-d 型或 MSI-H 型的患者, 建议应进行遗传咨询和 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 及 EPCAM 基因胚系突变检测, 以最终确诊 Lynch 综合征。对于 MLH1 蛋白表达缺失的患者, 有条件的医疗单位可考虑先进行 MLH1 基因启动子甲基化检测, MLH1 基因启动子高甲基化状态提示散发性子宫内膜癌可能性大, 在无明确家族史的情况下, 可考虑免除基因胚系突变检测。

**问题:** 子宫内膜癌患者的 Lynch 综合征筛查策略?

**推荐意见:** 推荐对所有确诊的子宫内膜癌患者进行肿瘤 MMR、MSI 状态检测, 筛查 Lynch 综合征。(证据级别: I 级; 推荐强度: A)

针对 MLH1 蛋白表达缺失的患者, 有条件的医疗单位可考虑进行 MLH1 基因启动子甲基化检测, MLH1 基因启动子高甲基化状态提示散发性子宫内膜癌可能性大。(证据级别: II 级; 推荐强度: B)

推荐对 MMR-d 型或 MSI-H 型子宫内膜癌患者进行遗传咨询及 Lynch 综合征相关基因胚系突变检测以确诊 Lynch 综合征, 检测的基因应包含 MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 和 EPCAM。(证据级别: I 级; 推荐强度: A)

推荐对 MMR-p、MSS 或 MSI-L 但病史及家族史高度可疑 Lynch 综合征的患者, 在肿瘤组织中检测 Lynch 综合征相关基因致病性突变但是不能明确是否为胚系突变的患者, 进行遗传咨询及 Lynch 综合征相关基因胚系突变检测。(证据级别: II 级; 推荐强度: A)



### (三)Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的预防

1. 一般策略:Lynch 综合征患者终生患子宫内膜癌的风险较高,建议对未患子宫内膜癌的 Lynch 综合征患者在年龄 30~35 岁以后或家族中最小被诊断子宫内膜癌患者年龄的前 5~10 年开始进行子宫内膜癌的预防性筛查。由于绝经前女性子宫内膜厚度随月经周期的变化而改变,因此,单独使用经阴道超声检查作为子宫内膜癌的筛查方式缺乏敏感性。在无症状 Lynch 综合征患者的监测中应增加子宫内膜活检。Renkonen-Sinisalo 等<sup>[102]</sup>报道,175 例 Lynch 综合征患者在每年 1 次的子宫内膜活检中发现了 11 例子宫内膜癌。Lynch 综合征患者应特别咨询与子宫内膜癌相关的症状,包括绝经后阴道流血,或绝经前阴道异常流血。对于选择接受子宫内膜活检筛查的 Lynch 综合征患者,在进行无痛结肠镜检查时同时行子宫内膜活检是一种以患者为中心的选择,可以减少与活检相关的疼痛,并增加患者满意度。

2. 药物预防:未完成预防性子宫切除术且年龄<40 岁的 Lynch 综合征患者,除口服避孕药禁忌证后,可建议其选择口服避孕药,以降低子宫内膜癌和卵巢癌的发生风险。一项前瞻性研究证明,口服避孕药或醋酸甲羟孕酮可降低 Lynch 综合征患者子宫内膜的增殖反应,使子宫内膜蜕膜化,可作为预防 Lynch 综合征罹患子宫内膜癌的一种方法<sup>[103]</sup>。一项大型回顾性研究表明,孕次的增加、激素避孕药的使用和初潮年龄延后会降低 Lynch 综合征患者子宫内膜癌的发生风险<sup>[104]</sup>。高体重指数和其他代谢综合征相关因素与 Lynch 综合征患者子宫内膜癌发生风险的相关性仍然不明。体重指数可能与 Lynch 综合征患者的子宫内膜癌发生风险无关。一项回顾性研究发现,糖尿病和绝经后使用激素补充治疗可能会增加 Lynch 综合征患者发生子宫内膜癌的风险<sup>[105]</sup>,预防糖尿病和避免长期的激素补充治疗是降低 Lynch 综合征患者子宫内膜癌风险的潜在目标。一项关于阿司匹林对遗传性结直肠癌携带者恶性肿瘤风险影响的研究(即 CaPP2 研究)证实,阿司匹林可以降低结直肠癌的发生风险<sup>[106]</sup>,但其在预防包括子宫内膜癌在内的多种恶性肿瘤方面的作用仍在探索中。

3. 预防性手术:降低 Lynch 综合征患者子宫内膜癌和卵巢癌发生风险最有效的方法,是推荐其在完成生育后行子宫全切除+双侧输卵管卵巢切除术(total hysterectomy and bilateral

salpingo-oophorectomy, THBSO)。Schmeler 等<sup>[107]</sup>研究发现,在接受预防性 THBSO 的 Lynch 综合征患者中子宫内膜癌的发生率为 0,而对照组为 33%,THBSO 可显著降低 Lynch 综合征患者子宫内膜癌的发生风险。但降低肿瘤发生风险的 THBSO 手术也有相关的长期副作用,因此,需要进行更个体化的风险评估,充分考虑预防性手术的时机以及手术后的医疗管理。Bonadona 等<sup>[108]</sup>研究发现,Lynch 综合征患者 40 岁时患子宫内膜癌的累积风险不超过 2%,患卵巢癌的累积风险不超过 1%,表明,预防性手术可在≥40 岁的患者中实施。Lynch 综合征患者 40 岁以后行降低肿瘤发生风险的 THBSO 手术可预防 13%~45% 的子宫内膜癌。PMS2 基因突变致妇科肿瘤的风险相对较低,是否行预防性手术仍有争议。在预防性行 THBSO 后,可考虑激素补充治疗,直至自然围绝经期,以缓解绝经症状。为了降低 THBSO 时发生隐匿性子宫内膜癌的可能性,建议术前先行子宫内膜活检,必要时行全面分期手术。如果已知患有 Lynch 综合征合并结肠肿瘤需手术治疗时,THBSO 可以同时进行。

**问题:**如何对 Lynch 综合征胚系基因突变携带者进行筛查以降低子宫内膜癌的发生风险?

**推荐意见:**对于 Lynch 综合征患者,每年超声监测、子宫内膜活检可能有利于及时发现癌前病变或早期子宫内膜癌,但目前的数据表明,Lynch 综合征患者的 OS 时间并未因此提高。对于 Lynch 综合征致病基因突变携带的患者,未完成预防性子宫切除术且年龄<40 岁,可选择口服避孕药或醋酸甲羟孕酮,作为预防子宫内膜癌的一种方法,但还需要进一步的证据来证明其有效性和安全性,以及对乳腺的影响。预防性手术可有效降低 Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的发生,手术时机的选择应根据生育愿望、合并症、绝经状态、家族史和基因胚系突变的类型进行个体化指导。MSH6 基因突变者建议在 40 岁后接受预防性手术,而 MLH1 或 MSH2 基因突变者建议 35 岁后行预防性手术。PMS2 基因突变致妇科肿瘤的风险相对较低,是否行预防性手术仍有争议。**(证据级别:II 级;推荐强度:B)**

### (四)Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的治疗

Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的治疗方法与散发性子宫内膜癌类似,但对于早期患者,推荐行全面分期手术,即使患者年龄小、病灶局限,仍建议切除双侧附件以降低卵巢癌的发生率。MMR 基因缺陷导致高突变表型,Lynch 综合征患者可能对免





疫治疗敏感。KEYNOTE-158 研究报道,在既往治疗过的 MSI-H 型或 MMR-d 型晚期子宫内膜癌患者中使用帕博利珠单抗的 ORR 为 50%,中位 PFS 时间为 13.1 个月,中位 OS 时间为 65.4 个月<sup>[22,109]</sup>。Eskander 等<sup>[57]</sup>研究发现,帕博利珠单抗联合紫杉醇+卡铂方案治疗晚期或复发性子宫内膜癌患者,相较于单纯化疗可显著延长 MMR-d 和 MMR-p 患者的 PFS 时间。另一项全球双盲随机安慰剂对照 III 期试验也证实,多塔利单抗联合化疗治疗晚期或首次复发子宫内膜癌,相较于单纯化疗可显著延长 MMR-d 型或 MSI-H 型患者和总体患者的 PFS 和 OS 时间<sup>[58]</sup>。

**问题:**免疫检查点抑制剂在 Lynch 综合征相关性子宫内膜癌的临床应用?

**推荐意见:**对于晚期或复发性子宫内膜癌患者,在化疗的同时一线使用免疫检查点抑制剂可能会增加生存获益。(证据级别: I 级;推荐强度: A)

综上,本共识从 MDT 协作的角度,依据新近的研究证据,对子宫内膜癌诊疗过程中的重点、难点问题行多维度的总结和建议,经过专家组的讨论和投票,最终形成本共识,以指导及规范中国子宫内膜癌的治疗。希望通过 MDT 协作的模式,更好地服务子宫内膜癌患者,提高患者的生存率和生命质量。

**学术指导:**郎景和(中国医学科学院北京协和医院)、马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、孔北华(山东大学齐鲁医院)

**执笔专家:**杨洁(中国医学科学院北京协和医院)、吴焕文(中国医学科学院北京协和医院)、郑虹(北京大学肿瘤医院)、周蓉(北京大学人民医院)、龙行涛(重庆大学附属肿瘤医院)、刘红(电子科技大学附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院)、曹冬焱(中国医学科学院北京协和医院)、张福泉(中国医学科学院北京协和医院)、王建六(北京大学人民医院)、周琦(重庆大学附属肿瘤医院)、张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院)、向阳(中国医学科学院北京协和医院)

**参与编写及讨论专家**(按姓氏汉语拼音排序):曹冬焱(中国医学科学院北京协和医院)、程文俊(南京医科大学第一附属医院)、崔竹梅(青岛大学附属医院)、狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、符淳(中南大学湘雅二医院)、康山(河北医科大学第四医院)、郭红燕(北京大学第三医院)、郭瑞霞(郑州大学第一附属医院)、李斌(中国医学科学院肿瘤医院)、李俊东(中山大学肿瘤防治中心)、梁志清(陆军军医大学西南医院)、刘红(电子科技大学附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院)、龙行涛(重庆大学附属肿瘤医院)、娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、马晓欣(中国医科大学附属盛京医院)、孟元光(解放军总医院第七医学中心)、苗劲蔚(首都医科大学附属北京妇产医院)、曲芑芑(天津市中心妇产科医院 南开大学附属妇产医院)、宋坤(山东大学齐鲁医院)、孙阳(福建省肿瘤医院)、王丹波

(辽宁省肿瘤医院)、王登凤(电子科技大学附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院)、王建六(北京大学人民医院)、王新宇(浙江大学医学院附属妇产科医院)、王益勤(北京大学人民医院)、吴焕文(中国医学科学院北京协和医院)、向阳(中国医学科学院北京协和医院)、杨洁(中国医学科学院北京协和医院)、尧良清(复旦大学附属妇产科医院)、姚书忠(中山大学附属第一医院)、张福泉(中国医学科学院北京协和医院)、张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院)、张辉(河北医科大学第四医院)、张瑜(中南大学湘雅医院)、郑虹(北京大学肿瘤医院)、周琦(重庆大学附属肿瘤医院)、周蓉(北京大学人民医院)

**利益冲突** 专家组所有成员声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Lu KH, Broaddus RR. Endometrial cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21):2053-2064. DOI: 10.1056/NEJMra1514010.
- [3] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours: female genital tumours[M]. 5th ed. Lyon: IARC Publications, 2020:252-267.
- [4] 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. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230.
- [5] Kandath C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J]. Nature, 2013, 497(7447):67-73. DOI: 10.1038/nature12113.
- [6] Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers[J]. Br J Cancer, 2015, 113(2): 299-310. DOI: 10.1038/bjc.2015.190.
- [7] Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer[J]. Cancer, 2017, 123(5): 802-813. DOI: 10.1002/cncr.30496.
- [8] Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(16): 4215-4224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878.
- [9] Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer: a TransPORTEC initiative[J]. Mod Pathol, 2015, 28(6):836-844. DOI: 10.1038/modpathol.2015.43.
- [10] Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, et al. Interobserver agreement in endometrial carcinoma histotype diagnosis varies depending on the cancer genome atlas (TCGA)-based molecular subgroup[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(2): 245-252. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000764.
- [11] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2023, 162(2):383-394. DOI: 10.1002/ijgo.14923.
- [12] Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial



- cancers identifies distinct prognostic subgroups[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(5): 561-568. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001020.
- [13] Zammarrelli WA 3rd, Kim SH, Da Cruz Paula A, et al. Risk stratification of stage I grade 3 endometrioid endometrial carcinoma in the era of molecular classification[J]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6:e2200194. DOI: 10.1200/PO.22.00194.
- [14] Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 860-877. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
- [15] 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. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0006.
- [16] Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(1): 46-53. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.090.
- [17] Namikawa T, Munekage E, Munekage M, et al. Evaluation of a trastuzumab-containing treatment regimen for patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(1):74-78. DOI: 10.3892/mco.2016.892.
- [18] Santin AD, Bellone S, Roman JJ, et al. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 102(2): 128-131. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.04.008.
- [19] Correction: Targeting HER2 with Trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7): 1078. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0703.
- [20] Mauricio D, Bellone S, Mutlu L, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate with topoisomerase I inhibitor payload, shows antitumor activity in uterine and ovarian carcinosarcoma with HER2/neu expression[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 170:38-45. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.12.018.
- [21] 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. DOI: 10.1200/JCO.23.02005.
- [22] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
- [23] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(2): 170-199. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0006.
- [24] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 731-739. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.
- [25] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 271-282. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- [26] Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1261-1273. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1.
- [27] Mooradian MJ, Cleary JM, Giobbie-Hurder A, et al. Dose-escalation trial of combination dabrafenib, trametinib, and AT13387 in patients with BRAF-mutant solid tumors[J]. *Cancer*, 2023, 129(12): 1904-1918. DOI: 10.1002/cnrc.34730.
- [28] Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, et al. Massively parallel sequencing-based clonality analysis of synchronous endometrioid endometrial and ovarian carcinomas[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(6): djv427. DOI: 10.1093/jnci/djv427.
- [29] Anglesio MS, Wang YK, Maassen M, et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(6): djv428. DOI: 10.1093/jnci/djv428.
- [30] Kolin DL, Dong F, Baltay M, et al. SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma (malignant rhabdoid tumor of the uterus): a clinicopathologic entity distinct from undifferentiated carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(9):1442-1456. DOI: 10.1038/s41379-018-0049-z.
- [31] Karnezis AN, Hoang LN, Coatham M, et al. Loss of switch/sucrose non-fermenting complex protein expression is associated with dedifferentiation in endometrial carcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(3): 302-314. DOI: 10.1038/modpathol.2015.155.
- [32] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- [33] Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(4): 363. e1-363. e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.12.025.
- [34] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC study group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma[J]. *Lancet*, 2000, 355(9213): 1404-1411. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02139-5.
- [35] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(3): 744-751. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048.
- [36] Janda M, Gebiski V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical





- trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(12): 1224-1233. DOI: 10.1001/jama.2017.2068.
- [37] Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(7): 695-700. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8645.
- [38] Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 384-392. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2.
- [39] Accorsi GS, Paiva LL, Schmidt R, et al. Sentinel lymph node mapping vs systematic lymphadenectomy for endometrial cancer: surgical morbidity and lymphatic complications[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(4): 938-945.e2. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.07.030.
- [40] 中国研究型医院学会妇产科学专业委员会. 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(4): 438-440. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2020.04.033.
- [41] Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, et al. Endometrial carcinosarcoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(2): 147-174. DOI: 10.1136/ijgc-2022-004073.
- [42] Nakanishi T, Saito T, Aoki D, et al. JGOG2046: a feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by debulking surgery for clinically diagnosed FIGO stage IVb endometrial cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2023, 28(3): 436-444. DOI: 10.1007/s10147-022-02284-9.
- [43] Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 118(1): 14-18. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.04.005.
- [44] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10185): 2051-2058. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5.
- [45] Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1): 36-44. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.7617.
- [46] Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(3): 543-552. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.11.014.
- [47] Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(1): 4-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.09.018.
- [48] Fleming GF, Filiaci VL, Marzullo B, et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: a gynecologic oncology group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 585-592. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.01.015.
- [49] Heudel P, Frenel JS, Dalban C, et al. Safety and efficacy of the mTOR inhibitor, vistusertib, combined with anastrozole in patients with hormone receptor-positive recurrent or metastatic endometrial cancer: the VICTORIA multicenter, open-label, phase 1/2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(7): 1001-1009. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.1047.
- [50] Slomovitz BM, Filiaci VL, Walker JL, et al. A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: a GOG Foundation study[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(3): 481-491. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.12.031.
- [51] Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(33): 3841-3850. DOI: 10.1200/JCO.20.01076.
- [52] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(1): 1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105.
- [53] Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003777. DOI: 10.1136/jitc-2021-003777.
- [54] Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(3): 214-222. DOI: 10.1200/JCO.19.00818.
- [55] Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30): 2786-2794. DOI: 10.1200/JCO.19.01021.
- [56] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330.
- [57] Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(23): 2159-2170. DOI: 10.1056/NEJMoa2302312.
- [58] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(23): 2145-2158. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334.
- [59] Ferriss JS, Erickson BK, Shih IM, et al. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(8): 1165-1174. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002753.
- [60] Erickson BK, Najjar O, Damast S, et al. Human epidermal growth factor 2 (HER2) in early stage uterine serous carcinoma: a multi-institutional cohort study[J]. *Gynecol Oncol*,



- 2020, 159(1):17-22. DOI: 10.1016/j.jgyno.2020.07.016.
- [61] Fader AN, Drake RD, O'Malley DM, et al. Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma[J]. *Cancer*, 2009, 115(10):2119-2127. DOI: 10.1002/cncr.24247.
- [62] León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29): 3388-3397. DOI: 10.1200/JCO.20.00549.
- [63] Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, et al. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(2):190-193. DOI: 10.1016/j.jgyno.2007.05.039.
- [64] Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(24): 2317-2326. DOI: 10.1056/NEJMoa1813181.
- [65] Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/Neu (NCT01367002): updated overall survival analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15): 3928-3935. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0953.
- [66] Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164(3):658-666. DOI: 10.1016/j.jgyno.2022.01.012.
- [67] 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. DOI: 10.1016/j.jgyno.2021.07.007.
- [68] Tung HJ, Wu RC, Lin CY, et al. Rare subtype of endometrial cancer: undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinoma, from genetic aspects to clinical practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3794. DOI: 10.3390/ijms23073794.
- [69] Travaglino A, Raffone A, Mascolo M, et al. TCGA molecular subgroups in endometrial undifferentiated/dedifferentiated carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3):1411-1416. DOI: 10.1007/s12253-019-00784-0.
- [70] Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et al. Clinico-pathological significance of TCGA classification and SWI/SNF proteins expression in undifferentiated/dedifferentiated endometrial carcinoma: a possible prognostic risk stratification[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(2): 629-635. DOI: 10.1016/j.jgyno.2021.02.029.
- [71] Goh C, Farah BL, Ho WY, et al. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma of the uterus: a case series and review of literature[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2020, 32: 100538. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100538.
- [72] Matsuzaki S, Klar M, Matsuzaki S, et al. Uterine carcinosarcoma: contemporary clinical summary, molecular updates, and future research opportunity[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(2): 586-601. DOI: 10.1016/j.jgyno.2020.10.043.
- [73] Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, 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. DOI: 10.1200/JCO.21.02050.
- [74] Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4965. DOI: 10.1038/s41467-019-12985-x.
- [75] Yin A, Wang D, Luo Y, et al. Real-world characteristics and treatment pattern of patients with newly diagnosed endometrial cancer in China[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): e17613. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.e17613.
- [76] Song T, Seong SJ, Bae DS, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary in young women: a Korean Gynecologic Oncology Group Study[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(3):624-628. DOI: 10.1016/j.jgyno.2013.09.009.
- [77] Lin KY, Miller DS, Bailey AA, et al. Ovarian involvement in endometrioid adenocarcinoma of uterus[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(3):532-535. DOI: 10.1016/j.jgyno.2015.07.012.
- [78] Park JY, Kim DY, Kim TJ, et al. Hormonal therapy for women with stage I A endometrial cancer of all grades[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(1): 7-14. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182964ce3.
- [79] Casadio P, Guasina F, Paradisi R, et al. Fertility-sparing treatment of endometrial cancer with initial infiltration of myometrium by resectoscopic surgery: a pilot study[J]. *Oncologist*, 2018, 23(4): 478-480. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0285.
- [80] 邵文裕, 董悠婷, 吕巧英, 等. 不同分子特征对子宫内膜癌和子宫内膜非典型增生患者保留生育功能治疗结局的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(10): 742-754. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230719-00011.
- [81] Masciullo V, Trivellizzi N, Zannoni G, et al. Prognostic impact of hysteroscopic resection of endometrial atypical hyperplasia-endometrioid intraepithelial neoplasia and early-stage cancer in combination with megestrol acetate[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(4): 408-410. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.12.1210.
- [82] Novikova OV, Nosov VB, Panov VA, et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(1): 152-159. DOI: 10.1016/j.jgyno.2021.01.001.
- [83] Zhou H, Cao D, Yang J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a levonorgestrel-releasing intrauterine system or letrozole for fertility-preserving treatment of endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia in young women[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(6): 1178-1182. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001008.
- [84] 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. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000081.
- [85] Cho A, Lee SW, Park JY, et al. Continued medical treatment for persistent early endometrial cancer in young women[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 160(2):413-417. DOI: 10.1016/j.jgyno.2020.11.007.
- [86] 中华医学会妇产科学分会病理学组, 中华医学会病理学分会 女性生殖系统疾病病理学组(协作组), 中国研究型医院学





- 会超微与分子病理学分会妇科学组. 子宫内膜癌保育治疗前后病理评估专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(11): 1110-1114. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20220322-00212.
- [87] Fan Z, Li H, Hu R, et al. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage I a endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(2): 385-393. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001164.
- [88] Zhou R, Yang Y, Lu Q, et al. Prognostic factors of oncological and reproductive outcomes in fertility-sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low-grade endometrial cancer using oral progestin in Chinese patients[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(3):424-428. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.09.078.
- [89] Mitsuhashi A, Kawasaki Y, Hori M, et al. Medroxyprogesterone acetate plus metformin for fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: trial protocol for a prospective, randomised, open, blinded-endpoint design, dose-response trial (FELICIA trial)[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(2): e035416. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035416.
- [90] Yang BY, Gulnazi Y, Du Y, et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial[J]. *BJOG*, 2020, 127(7): 848-857. DOI: 10.1111/1471-0528.16108.
- [91] Barr CE, Ryan N, Derbyshire AE, et al. Weight loss during intrauterine progestin treatment for obesity-associated atypical hyperplasia and early-stage cancer of the endometrium[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2021, 14(11): 1041-1050. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0229.
- [92] Morrison J, Balega J, Buckley L, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: recommendations for practice[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 270: 50-89. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.423.
- [93] Harrison RF, He W, Fu S, et al. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(5): 474. e1-474. e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.029.
- [94] Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(3): 181-194. DOI: 10.1038/nrc3878.
- [95] Resnick KE, Hampel H, Fishel R, et al. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114(1):128-134. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.003.
- [96] Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(4): 489-498. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.01.002.
- [97] Dong D, Lei H, Liu D, et al. POLE and mismatch repair status, checkpoint proteins and tumor-infiltrating lymphocytes in combination, and tumor differentiation: identify endometrial cancers for immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:640018. DOI: 10.3389/fonc.2021.640018.
- [98] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(4): 261-268. DOI: 10.1093/jnci/djh034.
- [99] Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(2):159-162. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.09.031.
- [100] 刘岩, 王玉湘, 孙小婕, 等. 子宫内膜癌分子分型中错配修复和微卫星不稳定性状态的综合评估[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(10): 755-765. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230711-00316.
- [101] Post C, 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. DOI: 10.1093/jnci/djab029.
- [102] Renkonen-Sinisalo L, Bützow R, Leminen A, et al. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(4):821-824. DOI: 10.1002/ijc.22446.
- [103] Lu KH, Loose DS, Yates MS, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(8): 774-781. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0020.
- [104] Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, et al. Female hormonal factors and the risk of endometrial cancer in Lynch syndrome[J]. *JAMA*, 2015, 314(1): 61-71. DOI: 10.1001/jama.2015.6789.
- [105] Clay MR, Allison KH, Folkins AK, et al. Risk of secondary malignancy (including breast) in patients with mismatch-repair protein deficiency[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(11): 1494-1500. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000259.
- [106] Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9809): 2081-2087. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61049-0.
- [107] Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(3):261-269. DOI: 10.1056/NEJMoa052627.
- [108] 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. DOI: 10.1001/jama.2011.743.
- [109] O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(7): 752-761. DOI: 10.1200/JCO.21.01874.

