

复发性子宫内膜癌诊治的中国专家共识(2022 年版)

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组
山东省抗癌协会妇科肿瘤分会

摘要 复发性子宫内膜癌(REC)的规范诊疗是妇科肿瘤医师面临的挑战和难点,REC 的综合治疗措施包括手术治疗、精准放疗、化疗、内分泌治疗、免疫治疗和分子靶向治疗等。基于国内外临床研究制订 REC 诊断和治疗的专家共识,并结合证据等级给出推荐意见,以期为 REC 临床诊治提供有益的借鉴。

关键词:复发性子宫内膜癌;诊断;综合治疗;专家共识

中图分类号:R737.33 文献标识码:B 文章编号:1673-5269(2022)21-1517-11

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of recurrent endometrial carcinoma (2022 edition)

Gynecologic Oncology Group of the Minimally Non-Invasive Medical Professional Committee of the Chinese Medical Doctor Association

Gynecological Tumor Branch of Shandong Anti-cancer Association

Abstract The standardized diagnosis and treatment of recurrent endometrial cancer (REC) has always been a great challenge and focus for gynecologists. The comprehensive treatment measures for REC include surgery, precision radiotherapy, chemotherapy, endocrine therapy, immunotherapy, and molecular targeted therapy. This article summarizes the recent research progress of REC and recommendations of its diagnosis and treatment, in order to provide useful references for gynecologists.

Keywords: recurrent endometrial cancer(REC); diagnosis; comprehensive treatment; expert consensus

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是妇科常见恶性肿瘤之一,2020 年中国 EC 新发病例 81 964 例,死亡病例 16 607 例,发病率和死亡率均呈上升趋势^[1]。EC 多以阴道流血为主,大多数患者能够早期诊断,初诊时 I ~ II 期占 70%, III ~ IV 期占 30%。即使经过规范的初始治疗,仍有 7% ~ 15% 的早期患者和 40% 的晚期患者会出现复发或转移^[1-2]。复发或转移患者的预后差异较大,可能与肿瘤的异质性以及治疗方式选择等有关^[3]。

EC 预后不良的相关因素包括组织病理学类型、分子分型和肿瘤相关基因突变谱等^[4]。随着 EC 复发相关因素研究的不断深入,复发性子宫内膜癌(recurrent endometrial cancer, REC)的手术治疗、精准放疗、化疗、内分泌治疗、免疫治疗和分子靶向治疗等均

取得了长足的进展^[5-6]。基于 REC 的临床研究、荟萃分析及回顾性分析,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组与山东省抗癌协会妇科肿瘤分会联合制订本共识,以期为 REC 的临床诊治提供有益的借鉴。本共识推荐级别及其代表意义见表 1。

表 1 本共识推荐级别及其代表意义

| 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 | 基于高级别证据,专家意见基本一致; 或基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致 |
| 2B 类 | 基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致 |
| 3 类 | 不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧 |

1 REC 诊断与评估

1.1 REC 定义

REC 指接受初始治疗并获得一段时间的无病生存期(disease free survival, DFS; 一般定义为 >6 个月)后,任何部位再次出现 EC 病灶。复发一般在初始治疗后 3 年内,依据复发部位分为局部复发、盆腔外复发、远处转移及混合性复发。局部复发包括阴道和盆腔复发(包括盆腔淋巴结转移、肿瘤局部扩散至直肠和膀胱);盆腔外复发包括腹膜或网膜转移;远处转移包括肺、肝、骨骼、脑转移及盆腔和腹主动脉旁以外的淋

DOI: 10.1673/j.cnki.cjpt.2022.21.01

第一作者:高福锋,男,甘肃张掖人,硕士,主治医师,主要从事妇科恶性肿瘤的研究工作。

E-mail: gaoff_1987@163.com

通信作者:刘乃富,男,山东临沂人,博士,主任医师,主要从事妇科恶性肿瘤的研究工作。

E-mail: lnf97066@163.com

通信作者:张师前,男,山东临沂人,博士,主任医师,主要从事妇科恶性肿瘤的研究工作。

E-mail: r370112@126.com

巴结转移;混合性复发指多部位同时出现复发转移病灶。确诊为 REC 时需明确记录:(1)无复发生存时间,即初始治疗到复发或死亡的时间;(2)首次复发时间,从初始治疗到复发的时间;(3)复发后生存时间,指从复发到因任何原因死亡的时间。初始治疗时已有转移或存在残余瘤,不视为复发^[7]。

推荐意见:REC 依据复发部位分为局部复发、盆腔外复发、远处转移及混合性复发。推荐等级:1类。

1.2 复发方式与部位

EC 复发方式分为局部复发和广泛多病灶复发 2 类,与初次手术后是否补充放疗及病理组织学类型有关。初次手术后未行盆腔放疗者,局部复发率高;术后辅助放疗者多表现为盆腔外的多病灶复发。II 型 EC 广泛性复发转移风险高于 I~II 级子宫内膜样腺癌^[8]。此外,早期 EC 短期内局部复发与初始治疗后疾病持续存在有关^[7]。

EC 复发的常见部位为阴道、盆腔、腹膜后淋巴结、腹膜和肺,少见部位包括腹腔内器官、骨骼、大脑,甚至腹壁和肌肉。阴道局部复发或盆腔复发常见于 I~II 期具有中高危因素而未接受辅助放疗患者,可伴有腹盆腔淋巴结转移。阴道复发常见的部位是阴道顶端和阴道中段,其次是阴道远端和尿道下区。阴道复发与初始治疗时宫颈是否受累有关;盆腔复发与深肌层受累、宫旁浸润及盆腔淋巴结转移有关。EC 常见的淋巴结转移部位是盆腔和腹主动脉旁淋巴结,前者多见于髂外淋巴结,其次是闭孔和髂总淋巴结。约 28% 的 REC 有腹膜受累,表现为腹膜巨大肿块、腹膜结节和浆膜种植甚至肠道受累^[8]。肺转移率高达 20%~25%,多表现为双肺多发转移结节,也可为孤立结节。腹腔外淋巴结转移率约为 0.4%~1%,锁骨上淋巴结转移率高于纵隔和腋窝淋巴结,大多发生于左侧。腹腔器官转移多见于 II 型 EC,累及器官包括肝脏(7%)、肾上腺、脾脏(1%)和网膜。骨转移发生率为 4%~7%,常累及中轴骨骼如骨盆和胸腰椎,偶可见四肢骨转移。肌肉和软组织转移率为 2%~6%,偶可见腹部手术切口种植转移,中枢神经系统转移(脑转移<1%)少见^[8]。

推荐意见:EC 复发方式与初始手术后是否补充放疗及病理组织学类型有关,常见复发转移部位有阴道、盆腔、腹膜后淋巴结、腹膜和肺,腹腔内器官、骨骼、大脑、腹壁和肌肉较少见。推荐等级:1类。

1.3 复发的相关因素

EC 的组织学类型和临床-病理分期是预判复发的最重要因素。Van Nyen 等^[9]队列研究表明,II 型 EC 复发率为 31.6%(43/136),明显高于 I 型子宫内膜样腺癌的 6.4%(40/624, $P<0.001$)。年龄(>60 岁)、深肌层受累、淋巴管内癌栓、宫颈受累、淋巴结转移、低分化和 II 型内膜癌是复发的高危因素。是否规范全

面的手术分期和辅助治疗也与 EC 复发有关。癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas,TCGA)分子分型在预后总生存期(overall survival,OS)、预测复发、指导辅助治疗及复发后治疗选择中的作用越来越受到关注^[10]。Siegenthaler 等^[7]系统性回顾了 594 例 EC 病例,按照分子分型分为 POLEmut 型 38 例(6%)、dMMR 型 199 例(34%)、NSMP 型 271 例(46%)、p53abn 型 86 例(14%),发现各亚组之间的复发模式不尽相同,dMMR 型局部复发较多,p53abn 型以腹部复发为主,NSMP 型则多表现为远处转移。dMMR 型首次复发的中位时间最短,但复发后的生存时间最长。Eriksson 等^[11]对 339 例 EC 患者进行研究,有 51 例(15%)出现疾病复发或进展,按照 ProMisE 分型,POLE-EDM 亚型占 8%,MMR-D 亚型占 14%,p53-wt 亚型占 9%,p53-abn 亚型占 45%。

推荐意见:EC 复发相关因素包括组织学类型、临床-病理分期、初治模式以及 TCGA 分子分型。推荐等级:2B 类。

2 REC 的诊断

2.1 影像学诊断

EC 初始治疗后的随访内容包括症状询问、体格检查、阴道脱落细胞学和 CA125 等肿瘤标志物以及超声、MRI 和 CT 等影像学检查^[12]。有研究报道,无症状 REC 患者,体格检查检出率为 5%~33%,阴道细胞学涂片检出率为 0~4%,胸片检出率为 0~14%,腹部超声为 13%,腹盆部 CT 为 5%~21%,血清 CA125 水平为 15%,约 10% 的患者在初治后 5 年后复发,以上均提示 EC 需要多样化的治疗后随访监测^[13]。PET-CT 功能图像可以区分复发与手术或放疗所致纤维化病变,可以检测出<1 cm 的病灶,准确率优于超声和 CT 等^[14]。一项对 34 例 EC 患者治疗后 PET-CT 监测的研究表明,在普通访视未怀疑复发者中,有 12% 通过 PET-CT 诊断为早期复发,提示对于高复发风险患者,应重视影像学检查,尤其是颈、胸、腹和盆腔强化 CT 或 PET-CT 检查^[15]。

对于 EC 高复发风险和可疑复发患者,推荐全面影像学检查,早期明确诊断,精确评估病变范围。美国放射学会推荐应用 MRI 评估局部区域疾病及其周围软组织是否受累;推荐颈、胸、腹盆强化 CT 或全身 PET-CT 检查评估有无淋巴结受累及脏器转移。盆腔 MRI 是评估复发肿瘤大小、位置和周围器官组织(如膀胱、直肠、阴道旁或骨盆侧壁)侵犯的优选方式,亦可协助明确盆腔淋巴结转移状态^[16]。颈、胸、腹盆强化 CT 有良好的多平面空间分辨率,可辨识肿大淋巴结、其他软组织肿块及肺等脏器转移,对淋巴结转移诊断的灵敏度和特异度分别为 30%~57% 和 92%~

98%；PET-CT 评估 REC 的灵敏度和特异度分别为 95.8%和 92.5%，尤其对罕见转移病灶的灵敏度极高^[14]。CT 或 MRI 联合 FDG-PET 检测复发的准确性较单纯 CT 或 MRI 更高^[17]。

推荐意见：EC 初始治疗后的规范随访可以协助早期诊断复发。推荐等级：1 类。

可疑复发患者推荐包括盆腔 MRI、颈胸腹盆强化 CT 或全身 PET-CT 检查等影像学评估。推荐等级：2A 类。

2.2 复发病灶活检、液体活检及基因检测

复发病灶的病理活检是确诊复发的必要条件，除明确疾病复发转移外，还可获取复发转移病灶的病理学特征如雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、程序性死亡受体-1 配体 (programmed death receptor ligand 1, PD-L1)、错配修复 (mismatch repair, MMR) 状态、p53 和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 等。有研究表明，复发病灶与原发病灶的病理学、免疫组化等可能存在差异，再次病理学检查能够为后续治疗提供更为精确的病理证据^[18-19]。与 REC 治疗相关的分子靶点及生物标志物的检测方法包括液体活检和基因检测。有学者对循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 与高危型 EC 的预后进行研究，发现 EC 相关体细胞基因突变包括 *PTEN*、*FAT4*、*ARID1A*、*TP53*、*ZFH3*、*ATM* 和 *FBXW7*。44% (4/9) 的患者血浆中检测到 ctDNA，并可预测肿瘤的复发。ctDNA 阳性患者中位 DFS 为 9 个月，复发风险是 ctDNA 阴性患者的 17 倍。通过血浆 ctDNA 动态监测预测肿瘤复发的灵敏度为 100%，特异度为 83.3%，明显优于血清 CA125 和 HE4^[20]。REC 的分子诊断首选肿瘤组织和(或)血液高通量二代测序分子分型，并获得个体化突变基因信息，指导选择靶向药物。

推荐意见：推荐 EC 复发病灶进行病理活检及 ER、PR、PD-L1、MMR、p53 和 HER-2 等免疫组化检测。推荐等级：2A 类。

推荐 REC 患者进行液体活检和基因检测。推荐等级：2B 类。

3 REC 的治疗

REC 的治疗需综合考虑肿瘤复发的类型、复发部位、分子分型、既往治疗史和患者体能状态等，以综合治疗为主，兼顾个体化原则，通过妇科、肿瘤内科、放疗科、病理科、影像科和分子遗传等专业多学科会诊 (multi-disciplinary treatment, MDT) 确定治疗方案^[12]。局部复发或局限于盆腔的复发，在排除远处转移，评估可行根治性治疗时，可以选择手术或放疗。对于病灶广泛，评估无法行根治性治疗者，治疗选择包括局部手术或放疗、化疗、免疫治疗、抗血管生成治疗、特

异性靶向治疗和激素治疗等系统治疗。REC 的预后与组织病理学类型、复发间隔、复发模式、复发病灶数量和二期治疗方式有关，其中复发模式和二期根治性手术或放疗是 REC 患者生存的独立预后因素。

3.1 手术治疗

Legge 等^[21]回顾性研究表明，约 50% 的 REC 患者为局部复发，25% 为远处复发，其余 25% 为局部复发伴远处转移，可否实施二期根治性手术是复发后生存的独立预测因素。REC 的手术治疗，需考量的因素包括病灶位置、大小、既往放疗史、根治性切除 (R0) 率、无病间隔以及二次手术后可选择的辅助治疗等。手术治疗前需充分评估 R0 的可行性，不能达到 R0 患者的生存获益有限。孤立病灶复发、预计可达 R0 切除的多病灶复发和放疗后照射野内的局部复发 (如阴道残端复发、腹膜后淋巴结转移、局限性腹盆腔内转移)，均推荐首选手术治疗。伴有肠梗阻及尿路梗阻 REC 患者，可通过姑息性手术解除梗阻、改善功能，提高生存质量。

3.1.1 病灶切除术 阴道壁或阴道残端、盆腔局部病灶和高位淋巴结等孤立性复发多与肿瘤种植或初始治疗不足有关，MDT 充分评估后可选择病灶切除术^[22-23]。阴道及盆腔内复发病灶，制订治疗策略时需参考既往治疗史。初始治疗已行盆腔放疗者，照射野内局灶复发较为少见，推荐首选手术治疗，强调肿瘤的完整切除，达到足够的阴性切缘。初始治疗未行盆腔放疗的局限性复发，首选包括图像引导的立体腔内放疗、盆腔外照射或联合放疗；也可选择手术治疗，尤其是复发间隔短、病灶 > 4 cm，可于放疗前切除病灶，提高局部控制率^[24]。局限性腹膜后淋巴结转移，特别是腹膜后未行放疗者，也可考虑二次手术，但必须经过充分的影像学评估，排除远隔部位多发淋巴结转移。早期 EC 术后短期内局限性复发，推荐根治性手术治疗^[25]。关于复发间隔与二次根治性手术的关系，有研究认为，复发间隔不是手术获益或复发后生存的影响因素^[26]。手术路径需根据复发部位、医疗机构条件和手术者技能与经验，选择机器人、腹腔镜、阴式或开腹等手术入路，以完整切除病灶为目的。

推荐意见：充分评估能够达到 R0 切除的局限性复发病灶 (放疗野内复发、局限性腹盆腔复发和淋巴结孤立性复发) 推荐手术治疗。推荐等级：2B 类。

无放疗史的阴道局部复发，首选腔内放疗 ± 体外放疗 (推荐等级：2A 类)；阴道表浅复发病变，推荐单纯后装治疗，亦可选择手术切除 (推荐等级：3 类)。

复发间隔时间短或肿瘤 > 4 cm 的腹盆腔局限性病灶，可考虑手术切除，术后辅以放化疗。推荐等级：3 类。

3.1.2 盆腔廓清术 既往接受放疗，复发病灶局限于盆腔，病变累及膀胱、直肠和(或)继发直肠阴道瘘以及膀胱阴道瘘的 REC 患者，可选择盆腔廓清术。一项包

含 21 例患者行 REC 盆腔廓清术的研究表明,患者的 5 年 OS 率为 40%,其中子宫内膜样癌和肉瘤患者的预后最好(5 年 OS 率分别为 50%和 66%),盆腔有无受累及继发肾盂积水不影响 REC 患者生存^[27]。中心型复发或盆腔侧壁复发者行盆腔廓清术前需充分评估患者对手术的耐受性和 R0 切除的可行性。研究表明,盆腔廓清术达到 R0 者 5 年 OS 率为 56%~70%,盆腔廓清术(pelvic exenteration, PE)后病灶残留者 5 年 OS 率<20%^[28]。一项回顾性研究表明,即使术前充分评估,仍有 30%~50%患者在探查时因肿瘤无法切除而中止手术。盆腔术后的高并发症发生率和死亡率是制约手术的主要因素^[29-30]。术前严格 MDT 评估适应症及患者、家属知情选择是重要前提。

PE 术前评估包括患者体能和营养状态、病灶累及范围、有无远处转移^[31]。盆腔 MRI 识别膀胱、直肠、阴道旁、盆壁肌肉受累的灵敏度高,预测肿瘤边缘状态的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 85%、52%、60%和 80%^[17]。PET-CT 对于评估远处转移优于 MRI 和 CT,对远处转移的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 100%、73%、55%和 100%^[15]。但术前 MRI, PET-CT 检查均不是预测手术切缘的依据。盆腔廓清术包括前盆、后盆或全盆脏器切除,以肛提肌为界限,PE 分为 I 型(肛提肌上)、II 型(肛提肌内)和 III 型(肛提肌下),PE 的核心原则为肿瘤整块切除和切缘阴性,手术涉及消化道、泌尿道、盆底和外阴重建等诸多环节,推荐多学科协作^[32]。据统计,盆腔廓清术并发症相关死亡率为 0~12%,其他并发症(如感染等)的发生率为 16%~71%^[33]。

推荐意见:盆腔廓清术是中心性 REC 的根治性手术方式,尤其适用于既往接受放疗者,手术原则是肿瘤整块切除,达到切缘阴性。推荐等级:2A 类。

3.1.3 姑息性手术 对于复发病灶导致的肠痿或尿痿、腹腔内广泛性复发继发肠梗阻、肿瘤坏死继发严重盆腹腔感染的患者,尽管手术无法达到满意的肿瘤切除,但可通过姑息手术解决急症或严重并发症,改善患者生存质量、延长 OS^[34]。术前应做好充分评估,不宜盲目扩大手术范围。

推荐意见:在特定病例中,可以进行姑息性手术以缓解症状(如出血、痿管、肠梗阻和感染等)。推荐等级:2B 类。

3.2 放疗

PORTEC-1 试验表明,初始未接受辅助放疗的 REC 患者,病灶多局限,复发后治疗多可达到根治性目的,疾病控制率和 OS 率高;接受辅助放疗的患者,疾病复发大多数表现为远处转移,OS 率低^[35]。REC 放疗的主要指征是放疗靶区能够完全覆盖的局限性复发,而姑息性放疗以改善局部症状为目的,适用于广泛

转移或骨转移患者。放疗决策的首要因素是放疗史,既往接受放疗者需慎重决策,兼顾考虑放疗间隔及周围器官放疗毒性,谨慎施行二次放疗。放疗方案要高度个体化,最大限度提高肿瘤控制率,降低周围正常器官放射毒性。目前多采取图像引导的腔内近距离放疗和体外逆向调强放射治疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT),或二者联合。立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)、螺旋断层放射治疗(tomotherapy, TOMO)、磁共振引导的放射治疗(magnetic resonance image-guided radiotherapy, MRIgRT)和射波刀等技术具有准确的肿瘤图像引导和靶区自适应优势,可降低正常器官放射毒性。

3.2.1 阴道复发 PORTEC-1 试验表明,既往未接受放疗的患者局部复发率为 14%,其中阴道复发率为 11%,盆腔复发率为 3%;既往接受放疗患者局部复发率为 4%,盆腔复发率为 4%^[24]。因此既往未接受放疗或仅接受近距离放疗的阴道局部复发患者,推荐首选阴道近距离放疗,必要时联合盆腔外照射治疗(external beam radiation therapy, EBRT)和(或)系统治疗^[36]。若肿瘤局限于阴道浅表,可以考虑单独进行阴道近距离放疗^[37]。若肿瘤累及阴道肌层、阴道旁组织、盆壁肌肉或不伴有盆腔及腹股沟区域淋巴结转移,推荐阴道近距离放疗联合 EBRT,并辅以化疗^[37-38]。局部肿瘤>4 cm,放疗前可选择腔内插植放疗、化疗或局部病灶切除等预处理^[38]。当肿瘤病灶累积生物学剂量达到 80 Gy,能达到>90%的局部控制,主要的放射毒性为胃肠道和泌尿生殖系统的不良反应。PORTEC1 试验中 39 例 REC 中 35 例为阴道复发,主要以 EBRT 联合近距离放疗根治性治疗,完全缓解(complete remission rate, CR)率为 89%,中位随访 44 个月,77%的患者无瘤生存^[24]。

推荐意见:既往未接受放疗或仅接受阴道近距离放疗的阴道局部复发,推荐首选阴道近距离放疗,也可联合 EBRT 和(或)系统治疗。推荐等级:1 类。

阴道复发肿瘤>4 cm,可选择腔内插植放疗、化疗或局部病灶切除等预处理,提高放疗对局部肿瘤的控制率。推荐等级:2B 类。

3.2.2 盆腔复发 盆腔复发多为初始治疗时未接受 EBRT 患者。初始接受 EBRT 的盆腔复发,推荐系统治疗,部分患者可选择盆腔廓清术或再程放疗。与单纯阴道复发比较,盆腔复发的局部控制率相对较差,5 年局部控制率为 30%~60%,阴道复发和盆腔复发的 5 年 OS 率分别为 73%和 8%~14%^[39]。既往未接受放疗的局限性盆腔复发,无论是否合并腹膜后淋巴结转移,推荐选择 IMRT 和 TOMO 等体外放疗,计划靶区规划剂量 45~50 Gy,肿瘤靶区(包括肿瘤病灶或可疑淋巴结)同步推量至 55~65 Gy^[40]。既往接受放疗的患者,盆腔

廓清术可能是盆腔中心复发患者的选择,若复发病灶位于既往放疗靶区边缘区域或放疗间隔较长时,亦可考虑个体化再程放疗。MRIgRT 自适应的图像引导和放疗计划重构具有剂量学优势和低放射毒性的特点^[41-42]。

推荐意见:既往未接受放疗的盆腔局限性复发,无论腹膜后淋巴结是否转移,均推荐体外放疗,病灶切除手术和同步化疗可增加临床获益。推荐等级:2A 类。再程放疗需高度个体化。推荐等级:3 类。

3.2.3 寡转移病灶 肿瘤寡转移指复发或转移病灶 ≤ 5 个,是介于局限性复发与广泛性转移之间的过度阶段,部分患者可通过局部治疗,达到病灶完全控制,获得潜在治愈的可能^[43]。传统理念认为,肿瘤出现远处转移治疗即以全身系统治疗为主,Hellman 等^[43]和 Niibe 等^[44]提出肿瘤寡转移可通过手术、射频消融和 SBRT 等局部挽救性治疗来改善生存结局。SABR-COMET 二期试验招募了 100 例实体瘤患者,受试者存在 < 5 个转移病灶,研究者将受试者随机分配至标准姑息治疗组($n=33$)和姑息治疗联合立体定向放疗组($n=66$),中位随访时间分别为 25 和 26 个月,SABR 组的中位 OS 为 41 个月,姑息治疗组为 28 个月,SABR 组的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 12 个月,姑息治疗组为 6 个月。SABR 组肺、骨、肝和肾上腺病灶局部控制率分别为 70%、76%、76%和 100%^[45]。SBRT 是治疗寡转移有效的非手术方法,具有高效低毒优势^[46]。

推荐意见:寡转移 REC 可选择 SBRT、手术、射频消融等局部治疗措施。推荐等级:2A 类。

3.2.4 姑息性放疗 广泛复发转移 EC 患者,原则上以系统治疗为主,必要时给予局部姑息放疗,用以缓解局部出血、控制骨转移或疼痛等症状^[47]。

推荐意见:局部姑息放疗可有效缓解出血、控制骨转移或疼痛等症状。推荐等级:2A 类。

3.3 化疗

EC 对化疗较为敏感,有效化疗的药物包括铂类、紫杉类和蒽环类。临床试验表明,阿霉素联合顺铂的有效率高于单药阿霉素(43%~41% vs 17%~25%),但 OS 无获益,联合用药增加 3~4 级骨髓毒性和消化不良反应的发生率^[48-49]。另一项针对国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) III~IV EC 患者的妇科肿瘤学组(gynecologic oncology group, GOG)试验,顺铂联合多柔比星、紫杉醇方案缓解率为 57%,PFS 为 8.3 个月,OS 时间小幅度延长(15.3 个月),但化疗毒性尤其是周围神经病变显著增加,故不推荐作为标准方案^[50]。GOG209 随机非劣效性试验,比较 TAP 方案(紫杉醇 160 mg/m² + 阿霉素 50 mg/m² + 顺铂 60 mg/m²)与 TC 方案(紫杉醇 175 mg/m² + 卡铂 AUC

为 6),该试验共纳入 1 305 例进展期 EC 患者。结果显示,2 种方案具有相似的反应率(51.3% vs 51.2%),中位 PFS(13.5 vs 13.3 个月)与中位 OS(40.3 vs 36.5 个月)符合非劣性标准,TC 较 TAP 化疗毒性低^[51]。本共识推荐紫杉醇联合卡铂作为晚期或 REC 的标准化疗方案,其他可选联合方案包括卡铂 + 紫杉醇 + 曲妥珠单抗(限 HER2 阳性浆乳癌)、卡铂 + 多西他赛、顺铂 + 多柔比星、顺铂 + 多柔比星 + 紫杉醇、卡铂 + 紫杉醇 + 贝伐珠单抗、异环磷酰胺 + 顺铂或紫杉醇(癌肉瘤)等;单药方案可选择顺铂、卡铂、紫杉醇、多柔比星、脂质体多柔比星、白蛋白结合型紫杉醇、拓扑替康和贝伐珠单抗等。REC 经过一线含铂治疗后疾病进展,二线化疗方案的证据有限,蒽环类药物(包括脂质体多柔比星)和紫杉醇周疗可为选择方案^[51-52]。多中心回顾性队列研究(GOTIC-004)发现,REC 初治接受铂类化疗患者,二次含铂化疗客观缓解率(objective response rate, ORR)、PFS、OS 均与无铂间期相关。该研究纳入的 262 例患者,依据无铂间期分为 < 6 个月、6~11 个月、12~23 个月和 > 24 个月 4 组,二次含铂化疗的 ORR 分别是 25%、38%、61%和 65%;无铂间期 < 12 个月和 ≥ 12 月的中位 DFS 分别为 4.4 和 10.3 个月,中位 OS 为 13.8 和 40.9 个月^[53]。

推荐意见:晚期或 REC 的标准一线化疗方案是紫杉醇联合卡铂。推荐等级:1 类。

无标准的二线化疗方案,蒽环类药物和紫杉醇为可选方案,鼓励患者参与临床试验。推荐等级:3 类。

3.4 内分泌治疗

Kelley 等^[54]首次报道 21 例 REC 患者对 PR 治疗的反应率为 29%。疾病进展缓慢、无重要脏器受累、肿瘤组织学分级 1/2 级、ER/PR 阳性和广泛转移仅可行姑息性治疗的 REC 患者,内分泌治疗是首选的一线全身治疗。临床试验表明,G1、G2、G3 对醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate, MPA)的有效率分别为 37%、23%和 9%^[55]。在一项随机试验中,ER 和 PR 阳性患者的应答率分别为 25%和 37%,而 ER/PR 阴性患者的应答率仅为 7%~8%^[56]。基于以上研究,推荐 ER 和 PR 是否阳性作为内分泌治疗的预测因素。van Weelden 等^[56]将 ER/PR 表达分为低(0~10%)、中(20%~80%)、高(90%~100%)3 组作为内分泌治疗的推荐依据。有研究收集了 686 例原发性和 171 转移性子宫内膜样癌病例,发现 23%的原发性肿瘤和 76%的转移性病灶表现出 PR 表达缺失^[18]。本共识推荐 REC 在内分泌治疗前需重新评估 ER/PR 状态。组织学 1、2 级和 ER/PR 阳性提示内分泌治疗效果较好,但 ER/PR 阴性不是内分泌治疗的绝对禁忌,部分 ER/PR 阴性患者也可通过内分泌治疗获益。目前尚无普遍认可的标准用以预测 EC 对内分泌治疗

的反应,雌激素受体通路活性评分(estrogen receptor pathway activity score,ERPAS)较ER表达率可能更好地预测预后^[57]。有研究分析了复发性($n=51$)和晚期($n=30$)EC患者的治疗前ER/PR表达,并整合了ERPAS分析,应用孕激素治疗中,ER>50%的缓解率(remission rate,RR)为37.7%,PR>50%的RR为56.8%,如果激活ERPAS后缓解率为62.1%。通过对肿瘤组织学分级、ER/PR和ERPAS评分多变量回归分析,ERPAS>15分是PFS显著相关的唯一标志物($HR=4.525,95\%CI:1.85\sim 11.07,P=0.001$)。去除ERPAS评分的多变量回归分析表明,PR表达是唯一与PFS显著相关的变量($HR=2.964,95\%CI:1.58\sim 5.58,P=0.001$),激素治疗应答者中,PR>50%的患者,34.3%的疾病无进展时间>2年^[58]。

内分泌治疗以PR治疗为主,MPA 200 mg或甲地孕酮(megestrol acetate,MA)160 mg,反应率约为25%,PFS为3个月。其他可替代选择包括芳香酶抑制剂(阿那曲唑)、他莫昔芬和氟维司群,治疗反应率在10%左右^[59]。激素治疗时注意血栓栓塞风险,血栓形成高风险患者,推荐预防性低分子肝素治疗。

推荐意见:推荐肿瘤组织学1/2级、ER/PR阳性、疾病进展缓慢、无重要脏器受累的REC患者接受内分泌治疗,药物选择包括MPA 200 mg/d或MA 160 mg/d,替代选择包括芳香酶抑制剂(阿那曲唑)、他莫昔芬和氟维司群。推荐等级:2A类。

3.5 免疫治疗

子宫内膜样腺癌、浆液性腺癌、透明细胞癌中PD-L1的表达率分别为40%~80%、10%~68%和23%~69%^[19,60]。EC中编码DNA聚合酶 ϵ (polymerase epsilon,POLE)超突变型和高度微卫星不稳定(microsatellite instability-high,MSI-H)亚型具有高肿瘤突变负荷与高度免疫原性,表达肿瘤相关特异性抗原,导致CD3⁺和CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞增加,具有代偿性上调免疫检查和细胞毒性反应的潜力^[61-62]。原发性EC中POLE超突变型为7%~9%,MSI-H高突变亚型约30%,肿瘤突变负荷高(tumor mutation burden-high,TMB-H)患者占11.2%,REC中MSI-H或dMMR占13%~30%^[62]。EC高突变负荷、高肿瘤浸润淋巴细胞和过表达PD-1/PD-L1是免疫治疗的理想候选对象。NCCN指南推荐的免疫治疗仅有免疫检查点阻断剂(immune checkpoint blockade,ICB)用于复发或转移疾病的二线治疗,包括PD-1抑制剂帕博利珠单抗、纳武单抗、多塔利单抗用于MSI-H/dMMR或TMB-H(≥ 10 个突变/兆碱基)患者;以及帕博利珠单抗与仑伐替尼联合用于非MSI-H或dMMR的患者^[63]。

3.5.1 免疫单药 目前ICB应用于REC的证据主要来自帕博利珠单抗的KEYNOTE系列临床试验包

括KEYNOTE-016^[64]、KEYNOTE-158^[65]、KEYNOTE-028^[66]。数据显示,帕博利珠单抗应用于至少接受过1次标准化疗后进展的晚期或REC患者,MSI-H/dMMR患者的ORR为53.0%~57.1%,TMB-H患者的ORR为46.7%,而PD-L1表达阳性患者的ORR为13%。在GARNET研究中,多塔利单抗用于71例经含铂化疗后进展的晚期或REC患者,初步结果显示,MSI-H患者的ORR为49%,CR率为13%,部分缓解(partial remission rate,PR)率为30%,DCR为58%,而微卫星稳定性(microsatellite stability,MSS)患者的ORR为20%,约50%的治疗反应者接受 ≥ 1 年治疗。多塔利单抗耐受性良好,<6%的患者发生 ≥ 3 级免疫相关不良事件^[67]。NCI-MATCH研究Z1D亚组旨在评估纳武单抗治疗dMMR非结直肠肿瘤患者疗效。该亚组共入组子宫内膜样腺癌、内膜样腺癌合并其他病理类型癌、癌肉瘤共17例,其中13例为子宫内膜样腺癌患者,ORR为45.4%,3例CR患者中2例为子宫内膜样腺癌^[68]。此外,在MSI-H/dMMR EC中PD-L1抑制剂阿维鲁单抗和德瓦鲁单抗的反应率分别为27%和43%,在MSS的患者中ORR分别为3%和6.25%^[69-70]。在MSS或PD-L1阳性REC中也观察到纳武单抗、多塔利单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗和德瓦鲁单抗的适度活性,反应率为3%~23%^[71]。

推荐意见:单药PD-1抑制剂(包括帕博利珠单抗、纳武单抗和多塔利单抗)可用于EC复发或转移疾病的二线治疗,限于MSI-H/dMMR或TMB-H患者。推荐等级:2A类。

3.5.2 联合免疫用药 (1)免疫与靶向:帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于复发或转移性EC,无论微卫星状态如何均显示出良好疗效。KEYNOTE-146(NCT02501096)旨在评估仑伐替尼联合帕博利珠单抗在多种晚期实体瘤(包含EC)中的安全性和初步疗效^[72]。该研究的Ib期部分定义了联合用药的最大耐受剂量和II期试验的剂量,即口服仑伐替尼20 mg/(次·d),静脉滴入帕博利珠单抗200 mg/3周。II期研究中仑伐替尼联合帕博利珠单抗在晚期或REC患者的疗效得以进一步研究,无论MSI及PD-L1状态或组织学如何,均观察到良好应答。最终疗效分析中,主要研究终点的24周ORR为38.0%,非MSI-H/dMMR患者ORR为37.2%,MSI-H/dMMR患者ORR为63.6%。既往接受过治疗的患者,无论MSI状态如何,中位缓解持续时间(duration of response,DOR)为21.2个月,中位PFS为7.4个月,中位OS为16.7个月,均优于帕博利珠单抗单药治疗。KEYNOTE-775/Study 309(NCT03517449)III期试验是KEYNOTE-146/Study 111(NCT02501096)II期试验的验证性试验,该试验评估了帕博利珠单抗联合仑伐替尼

治疗曾接受含铂化疗后病情进展的晚期、转移性或 REC 患者的疗效和安全性^[73]。结果显示,与化疗(研究者选择的多柔比星或紫杉醇)相比,帕博利珠单抗联合仑伐替尼的 OS、PFS 和 ORR 均有显著改善,帕博利珠单抗联合仑伐替尼组 CR 率为 5%、PR 率为 25%,化疗组 CR 为 3%、PR 为 13%。

推荐意见:无论 MMR/MSI 状态如何,推荐帕博利珠单抗联合仑伐替尼用于复发或转移性 EC 的二线治疗。推荐等级:2A 类。

(2)免疫与化疗:临床前研究表明,化疗能诱发免疫刺激,增强肿瘤细胞特异性抗原在癌细胞上的表达和呈递,诱导 PD-L1 表达,促进细胞毒性 T 淋巴细胞向肿瘤间质的渗透,增强细胞免疫作用^[74-75]。迄今为止,包括多塔利单抗(NCT03981796)、阿替利珠单抗(NCT03603184)和帕博利珠单抗(NCT02549209)的 3 项晚期或 REC 患者免疫检查点抑制剂联合卡铂和紫杉醇一线治疗的 III 期临床试验均在进行中。

(3)免疫与免疫联合:不同机制的免疫药物联合使用,通过靶向多种抑制性受体达到逆转免疫衰竭和免疫无反应状态。德瓦鲁单抗联合曲美木单抗用于接受含铂化疗后病情进展的晚期、转移性或复发性 EC II 期临床试验,结果显示德瓦鲁单抗单药 ORR 为 11.1%,德瓦鲁单抗联合曲美木单抗 ORR 为 14.8%^[76]。另外纳武单抗联合依匹木单抗的 II 期临床试验(NCT03508570)仍在进行中。

研究显示 *POLE* 突变、*MSI-H* 或 *dMMR*、*TMB* ≥ 10 的 EC 患者免疫治疗效果较为理想。近期关于 REC 研究发现:① *POLE* 超突变患者对含铂化疗应答率低;② *MSI-H* 或 *dMMR* 复发患者一线含铂化疗 ORR 与全人群一致,但 PFS 较预期低,也低于二线免疫单药;③ *MSI-H* 或 *dMMR* 状态 25% 源于 MMR 基因的胚系或体系突变,75% 源于 *MLH1* 启动子高甲基化,*MLH1* 启动子高甲基化的 EC 对免疫治疗的响应率一般,提示 *MLH1* 启动子高甲基化肿瘤患者并未显示满意的免疫治疗效果,未来 *dMMR* 患者在临床试验中可能需要分层评估;④ 在 EC 人群中,*TMB-H* 状态和 *dMMR/MSI-H* 状态存在大量重叠,MMR_p 状态患者中 *TMB-H* 也常见,独立 *TMB-H* (包含 *dMMR* 和 MMR_p) 和 *dMMR/MSI-H* 患者对免疫治疗有相似的反应率;⑤ REC 与原发病灶病理及分子特征比较,PD-1/PD-L1 表达率、*dMMR* 状态、*TMB-H* 状态存在差异,提示肿瘤异质性演化趋势,强调复发病灶二次病理活检的重要性。为此本共识推荐,在 REC 二线治疗中免疫治疗(单药或联合)占主导地位,强调复发病灶生物标志物指导,筛选高反应率患者。

推荐意见:推荐免疫治疗(单药或联合)用于 REC 二线治疗,强调复发病灶生物标志物指导,筛选高反应

率患者。推荐等级:2A 类。

3.6 靶向治疗

3.6.1 抗血管生成药物 EC 血管内皮生长因子受体表达与组织学分级、肌层浸润、淋巴结转移和预后不良有关。Aghajanian 等^[77]的一项 II 期临床研究,纳入 52 例既往接受过 ≥ 1 种化疗方案的持续性或 REC 患者,给予贝伐单抗单药(15 mg/kg,每 3 周 1 次)治疗,结果显示,ORR 为 13.5%,中位 PFS 为 4.1 个月,中位 OS 为 10.5 个月, $>40\%$ 患者治疗开始后 6 个月无进展。另一项小型 II 期单臂试验,使用贝伐单抗联合卡铂/紫杉醇一线治疗 19 例晚期 REC 患者,ORR 为 73%,中位 PFS 为 18 个月,中位 OS 为 58 个月;93% 的患者在治疗开始后 6 个月无进展^[78]。GOG86 p 研究比较卡铂-紫杉醇-贝伐单抗、紫杉醇-卡铂-替西罗莫司、伊沙贝匹隆-卡铂-贝伐单抗治疗 III~IV 期或 REC,结果显示,卡铂-紫杉醇-贝伐单抗组与卡铂-紫杉醇的历史对照相比,PFS 无差异,但 OS 延长 11.3 个月^[79]。MITO END-2 比较晚期和(或)REC 一线标准化疗与化疗联合贝伐单抗,患者随机接受卡铂-紫杉醇标准剂量 6~8 个周期或卡铂-紫杉醇联合贝伐单抗 15 mg/kg,试验组化疗后继续接受贝伐单抗维持治疗,直至疾病进展或不可耐受的不良反应。结果表明,对照组与试验组 ORR 别为 53.1% 和 74.4%,试验组 PFS 和 OS 较对照组分别增加 3.2 和 10.3 个月,但差异无统计学意义^[80]。GOG/NRG 研究 86P 试验的亚组分析报告显示,贝伐单抗在 *p53* 突变型 EC 中的获益更大(*p53* 突变型和野生型的 PFS 分别为 19.6 和 12 个月),表明 EC 进展患者可能获益于抗血管生成治疗^[81]。

推荐意见:推荐卡铂-紫杉醇联合贝伐单抗用于 REC 一线治疗,尤其适宜于 *p53* 突变型 REC 患者。推荐等级:2A 类。

3.6.2 曲妥珠单抗 20%~40% 的 II 型 EC 患者存在 HER2 过表达/基因扩增,内膜浆液性癌的 HER2 阳性率最高(约 30%),其次为癌肉瘤^[82]。一项随机 II 期临床试验(NCT01367002)对比卡铂-紫杉醇与卡铂-紫杉醇-曲妥珠单抗治疗晚期或复发性 HER2 阳性浆液性癌的疗效,61 例患者被随机分配至标准化疗组(卡铂-紫杉醇标准剂量 6~8 个周期)或试验组(卡铂-紫杉醇联合曲妥珠单抗),试验组化疗后继续接受曲妥珠单抗维持治疗,直至疾病进展或不可耐受的毒性。中位随访 25.9 个月后,共 58 例可评估受试者,其中初治 III~IV 期 41 例、复发转移 17 例,标准化疗组与试验组中位 PFS 分别为 8.0 和 12.9 个月($P=0.005$),初治 III~IV 期患者中位 PFS 分别为 9.3 和 17.7 个月($P=0.015$),复发患者中位 PFS 分别为 7.0 和 9.2 个月($P=0.004$)。标准化疗组与试验组中位 OS 分别为 24.4 和 29.6 个月($P=0.046$);初始治疗的 III C/IV 期患者 OS

收益最为显著,试验组尚未达到中位 OS,对照组为 25.4 个月;复发患者 OS 获益不显著(标准化疗组 22.5 个月,试验组 25.0 个月, $P=0.3929$)^[83]。

推荐意见:推荐卡铂-紫杉醇联合曲妥珠单抗用于 HER2 阳性的复发性子宫内膜浆液性癌一线治疗。推荐等级:2A 类。

3.6.3 mTOR 抑制剂 EC 细胞 PI3K/AKT/mTOR 通路参与癌细胞增殖和生长,该通路与肿瘤进展和治疗反应有关^[84]。有关 mTOR 抑制剂的临床研究较多,包括单药或与其他抗肿瘤药物联合应用,基于已完成部分研究,在初次诊断为晚期或 REC 患者,接受含 mTOR 抑制剂的联合化疗,与常规化疗±贝伐珠单抗或内分泌治疗相比,含 mTOR 抑制剂的治疗有可能导致部分患者的疾病进展^[79]。而复发疾病的二线或三线治疗,与后线化疗或激素治疗相比,mTOR 抑制剂可提高 PFS,但未显示 OS 明显获益^[85]。单药 mTOR 抑制剂依维莫司、西罗莫司和瑞达福莫司治疗 REC 的临床受益率分别为 21%、52~83%和 33%~66%,与激素治疗 and 二线化疗相比,mTOR 抑制剂能够延长 PFS,常见的不良反应为高血糖^[86]。基于 ER 和 PI3K/AKT/mTOR 通路之间的交叉调节作用和芳香酶抑制剂联合依维莫司在难治性乳腺癌中成功的经验,Slomovitz 等^[87]设计了将依维莫司联合来曲唑用于既往接受≥2 次化疗后进展或转移的 EC II 期临床试验,中位随访 14 个月,结果显示,16 周的临床获益率(CR+PR+SD)为 40%,客观有效率为 32%,其中 23%的患者获得 CR(均为 ER/PR 阳性),中位 PFS 为 3.0 个月,12 个月疾病无进展率为 37.1%。

推荐意见:推荐 mTOR 抑制剂单药或联合治疗用于 REC 的二线或后线治疗。推荐等级:2B 类。

3.6.4 NTRK 基因融合阳性 NTRK 基因融合或 TRK 融合蛋白是强致癌驱动因素,TRK 的永久激活导致包含 MAP 激酶,蛋白激酶 C,磷脂酰肌醇-3-激酶和 AKT 等的信号网络的激活,导致细胞凋亡^[88]。对于局部晚期或广泛转移的实体肿瘤,如检测到 NTRK 基因融合,不考虑基因融合位点、组织学类型、年龄以及是否伴有脑转移,当常规手术、放化疗不可获益或无优选方案时,美国食品药品监督管理局已批准推荐使用 TRK 抑制剂单药口服。代表药物包括恩曲替尼和拉罗替尼,疗效和耐受性已在 I 期和 II 期研究中得以证实^[3]。拉罗替尼的 ORR 为 79%,中位 PFS 为 28.3 个月,中位 OS 为 44.4 个月^[89]。恩曲替尼在总人群中 ORR 为 59.3%,中位 PFS 为 11.2 个月,中位 OS 为 20.9 个月^[90-91]。推荐 III~IV 期或复发的 EC 患者,采用高通量测序检测 NTRK 基因融合,以指导拉罗替尼/恩曲替尼靶向治疗。NTRK 融合阳性肿瘤一代 TRK 抑制剂(拉罗替尼/恩曲替尼)治疗后可产生耐

药,临床数据表明二代 TRK 抑制剂(如西替替尼和瑞替替尼)可能会克服靶向耐药机制^[92]。

推荐意见:如手术、放化疗等治疗不可获益或无优选方案时,推荐检测 NTRK 基因融合,阳性患者推荐应用 TRK 抑制剂。推荐等级:2B 类。

结语与展望

随着 EC 的肿瘤异质性研究的进展,尤其是组织病理学、分子分型、肿瘤相关基因的深入认识,REC 的治疗方式更趋多元化、多样化和个体化。本共识经过对相关文献的广泛检索,专家团队对不同专题进行多次讨论,旨在为 REC 的诊断与治疗提出指导性意见。本共识并非 REC 的惟一实践依据,不排除其他指南、共识、专家意见或建议的合理性。在临床实践中需考虑患者的个体需求、所属地的医疗资源以及医疗机构的地域属性,本共识不排除其他干预措施的合理性。专家团队及成员声明,本共识制定与任何商业团体无利益冲突。

专家委员会(排名不分先后)

| | |
|-----|----------------------|
| 于云海 | 山东大学第二医院 |
| 于浩 | 山东省肿瘤医院 |
| 陈亮 | 山东省肿瘤医院 |
| 王小元 | 山东第一医科大学第一附属医院 |
| 王长河 | 济宁市第一人民医院 |
| 王玉东 | 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院 |
| 王建东 | 首都医科大学附属北京妇产医院 |
| 王晓红 | 济南市人民医院 |
| 王健 | 枣庄市立医院 |
| 王继东 | 山东省妇幼保健院 |
| 王晶 | 德州市肿瘤医院/德州市第二人民医院 |
| 王新波 | 潍坊医学院附属医院 |
| 韦德英 | 山东第一医科大学附属省立医院 |
| 师伟 | 山东中医药大学附属医院 |
| 朱建文 | 山东大学齐鲁医院德州医院 |
| 刘乃富 | 山东省肿瘤医院 |
| 刘鸣 | 山东第一医科大学附属省立医院 |
| 许天敏 | 吉林大学第二医院 |
| 李大鹏 | 山东省肿瘤医院 |
| 李秀敏 | 临沂市肿瘤医院 |
| 李爱华 | 聊城市人民医院 |
| 杨林青 | 济宁医学院附属医院 |
| 邹雪梅 | 山东中医药大学第二附属医院 |
| 张师前 | 山东大学齐鲁医院 |
| 张海燕 | 临沂市人民医院 |
| 张培海 | 山东大学齐鲁医院青岛院区 |
| 张颐 | 中国医科大学第一附属医院 |
| 陈芳 | 潍坊市人民医院 |
| 贺红英 | 广西医科大学附属柳铁中心医院 |
| 范江涛 | 广西医科大学第一附属医院 |
| 郎芳芳 | 山东省妇幼保健院 |

赵淑萍 青岛市妇女儿童医院
高福锋 山东省肿瘤医院
黄奕 湖北省肿瘤医院
董延磊 山东大学第二医院
谢鹏 山东省肿瘤医院

执笔人

高福锋 山东省肿瘤医院

通信作者

刘乃富 山东省肿瘤医院

张师前 山东大学齐鲁医院

利益冲突 无

参考文献

- [1] 徐兴远,王丹波.复发性子宫内膜癌的治疗[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(5):507-511.
- [2] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(6):501-512.
- [3] Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(4): 258-279.
- [4] Wang W, Wang T, Liu Z, et al. Overview of adjuvant radiotherapy on survival, failure pattern and toxicity in stage I to II endometrial carcinoma: a long-term multi-institutional analysis in China [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 266.
- [5] 张师前.基础为本,夯实基本功:关于规范合理选择辅助检查的建议[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(2):177-180.
- [6] 张师前.基础为本,夯实基本功:规范把握诊疗指征,守住适度医疗底线[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(3):296-300.
- [7] Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E, et al. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification[J]. Gynecol Oncol, 2022, 165(2): 230-238.
- [8] Kurra V, Krajewski KM, Jagannathan J, et al. Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma[J]. Cancer Imaging, 2013, 13(1): 113-122.
- [9] Van Nyen T, Moiola CP, Colas E, et al. Modeling endometrial cancer: past, present, and future[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2348.
- [10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会,中华医学会病理学分会,国家病理质控中心.子宫内膜癌分子检测中国专家共识(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(11):1126-1144.
- [11] Eriksson L, Nastic D, Lindqvist PG, et al. Combination of proactive molecular risk classifier for endometrial cancer (ProMisE) with sonographic and demographic characteristics in preoperative prediction of recurrence or progression of endometrial cancer[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 58(3): 457-468.
- [12] 张师前.基础为本,夯实基本功:病史采集的刍议与商榷[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(1):73-77.
- [13] Ryu SY, Kim K, Kim Y, et al. Detection of recurrence by 18F-FDG PET in patients with endometrial cancer showing no evidence of disease[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(7): 1029-1033.
- [14] Nogami Y, Fujii-Nishimura Y, Banno K, et al. Anisakiasis mimics cancer recurrence: two cases of extragastrointestinal anisakiasis suspected to be recurrence of gynecological cancer on PET-CT

and molecular biological investigation[J]. BMC Med Imaging, 2016, 16: 31.

- [15] Belhocine T, De Barys C, Hustinx R, et al. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(9): 1132-1139.
- [16] 张师前.基础为本,夯实基本功:对盆腔检查的临床建议[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(12):1132-1136.
- [17] Silva C, Carneiro C, Cunha TM. Role of imaging in the management of high-risk endometrial cancer[J/OL]. Cureus, 2021, 13(11): e19286 [2021-11-05]. <https://www.cureus.com/articles/75514>. DOI: 10.7759/cureus.19286.
- [18] Tangen IL, Werner HM, Berg A, et al. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(17): 3003-3010.
- [19] Vanderstraeten A, Tuytens S, Amant F. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development[J]. J Reprod Immunol, 2015, 109: 7-16.
- [20] Feng W, Jia N, Jiao H, et al. Circulating tumor DNA as a prognostic marker in high-risk endometrial cancer[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 51.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, et al. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium[J]. Gynecol Oncol, 2004, 95(3): 593-596.
- [24] Francis SR, Ager BJ, Do OA, et al. Recurrent early stage endometrial cancer: patterns of recurrence and results of salvage therapy [J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(1): 38-44.
- [25] Ren Y, Shan B, Shi D, et al. Salvage cytoreductive surgery for patients with recurrent endometrial cancer: a retrospective study [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 135.
- [26] Papadia A, Bellati F, Ditto A, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial cancer: time for a paradigm shift[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(13): 4204-4210.
- [27] Khoury-Collado F, Einstein MH, Bochner BH, et al. Pelvic exenteration with curative intent for recurrent uterine malignancies [J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(1): 42-47.
- [28] 李雷,吴鸣,马水清,等.盆腔廓清术治疗妇科恶性肿瘤 40 例研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(10):967-972.
- [29] 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.
- [30] Schmidt AM, Imesch P, Fink D, et al. Pelvic Exenterations for advanced and recurrent endometrial cancer: clinical outcomes of 40 Patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(4): 716-721.
- [31] 李克敏,尹如铁.妇科恶性肿瘤盆腔廓清术术后的辅助治疗[J].实用妇产科杂志,2021,37(4):253-254.
- [32] 郝娟,邓浩,张佳,等.盆腔廓清术治疗妇科恶性肿瘤 50 例临床分析[J].实用妇产科杂志,2021,37(4):276-280.

- [33] Margolis B, Kim SW, Chi DS. Long-term survival after anterior pelvic exenteration and total vaginectomy for recurrent endometrial carcinoma with metastatic inguinal nodes at the time of surgery[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2017, 19: 39-41.
- [34] 陈亮, 刘培淑, 张辉, 等. 妇科手术部位感染防控的专家共识(2020年版)[J]. *北京医学*, 2020, 42(12): 1223-1230.
- [35] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(2): 201-209.
- [36] Chapman CH, Maghsoudi K, Littell RD, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for isolated vaginal recurrences of endometrial cancer with no prior adjuvant therapy[J]. *Brachytherapy*, 2017, 16(6): 1152-1158.
- [37] Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(5): 1366-1372.
- [38] Fokdal L, Ørtoft G, Hansen ES, et al. Toward four-dimensional image-guided adaptive brachytherapy in locally recurrent endometrial cancer[J]. *Brachytherapy*, 2014, 13(6): 554-561.
- [39] Ho JC, Allen PK, Jhingran A, et al. Management of nodal recurrences of endometrial cancer with IMRT[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 139(1): 40-46.
- [40] Lin JC, Tsai JT, Chen LJ, et al. Compared planning dosimetry of TOMO, VMAT and IMRT in rectal cancer with different simulated positions[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42020-42029.
- [41] Ricci JC, Rineer J, Shah AP, et al. Proposal and evaluation of a physician-free, real-time on-table adaptive radiotherapy (PF-ROAR) workflow for the MRIdian MR-Guided LINAC[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5): 1189.
- [42] Yadav P, Hallil A, Tewatia D, et al. MOSFET dosimeter characterization in MR-guided radiation therapy (MRgRT) Linac[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2020, 21(1): 127-135.
- [43] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(1): 8-10.
- [44] Niibe Y, Jingu K, Onishi H. Oligometastases: history and future vision of breast cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(8): 5028-5031.
- [45] 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.
- [46] Kunos CA, Brindle J, Waggoner S, et al. Phase II clinical trial of robotic stereotactic body radiosurgery for metastatic gynecologic malignancies[J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 181.
- [47] Sapienza LG, Ning MS, Jhingran A, et al. Short-course palliative radiation therapy leads to excellent bleeding control: a single centre retrospective study[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2019, 14: 40-46.
- [48] van Wijk FH, Aapro MS, Bolis G, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(3): 441-448.
- [49] Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(19): 3902-3908.
- [50] Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11): 2159-2166.
- [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.
- [52] Makker V, Hensley ML, Zhou Q, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with doxorubicin in patients progressing after paclitaxel/carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience from 1995 to 2009[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(5): 929-934.
- [53] 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.
- [54] Kelley RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium[J]. *N Engl J Med*, 1961, 264: 216-222.
- [55] Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(6): 1736-1744.
- [56] van Weelden WJ, Reijnen C, Küsters-Vandeveld H, et al. The cutoff for estrogen and progesterone receptor expression in endometrial cancer revisited: a European Network for Individualized Treatment of Endometrial Cancer collaboration study[J]. *Hum Pathol*, 2021, 109: 80-91.
- [57] van Weelden WJ, van der Putten L, Inda MA, et al. Oestrogen receptor pathway activity is associated with outcome in endometrial cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(5): 785-792.
- [58] van Weelden WJ, Lalisang RI, Bulten J, et al. Impact of hormonal biomarkers on response to hormonal therapy in advanced and recurrent endometrial cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(4): 407.
- [59] Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 78(2): 212-216.
- [60] Herzog TJ, Arguello D, Reddy SK, et al. PD-1, PD-L1 expression in 1599 gynecological cancers: implications for immunotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137: 204-205.
- [61] Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of polymerase epsilon mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9): 1319-1323.
- [62] Gargiulo P, Della Pepa C, Berardi S, et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermethylated endometrial cancers: new candidates for checkpoint blockade immunotherapy? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 48: 61-68.
- [63] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(8): 888-895.
- [64] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413.
- [65] 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.
- [66] Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer; results from the KEYNOTE-028 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2535-2541.
- [67] Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced dMMR endometrial cancer[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(29): 3781-3785.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] Antill YC, Kok PS, Robledo K, et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status; the phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 5501-5501.
- [71] Fleming GF, Emens LA, Eder JP, et al. Clinical activity, safety and biomarker results from a phase Ia study of atezolizumab (atezo) in advanced/recurrent endometrial cancer (rEC)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 5585-5585.
- [72] Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer; an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 711-718.
- [73] Marth C, Tarnawski R, Tyulyandina A, et al. Phase 3, randomized, open-label study of pembrolizumab plus lenvatinib versus chemotherapy for first-line treatment of advanced or recurrent endometrial cancer; ENGOT-en9/LEAP-001[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(1): 93-100.
- [74] Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(3): 151-160.
- [75] Liu WM, Fowler DW, Smith P, et al. Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(1): 115-123.
- [76] Rubinstein MM, Caird I, Zhou Q, et al. A phase II trial of durvalumab with or without tremelimumab in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma and endometrial carcinosarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 5582-5582.
- [77] Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer; a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16): 2259-2265.
- [78] Simpkins F, Drake R, Escobar PF, et al. A phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA)[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 240-245.
- [79] Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS, et al. A phase II study of front-line paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(2): 274-281.
- [80] 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.
- [81] Mallen AR, Filiaci VL, Levine DA, et al. Evidence for synthetic lethality between bevacizumab and chemotherapy in advanced, p53 null endometrial cancers[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149: 29-30.
- [82] Saito A, Yoshida H, Nishikawa T, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 targeted therapy in endometrial cancer; Clinical and pathological perspectives[J]. *World J Clin Oncol*, 2021, 12(10): 868-881.
- [83] 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.
- [84] Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10): CD012160.
- [85] Oza AM, Pignata S, Poveda A, et al. Randomized phase II trial of ridaforolimus in advanced endometrial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3576-3582.
- [86] Oza AM, Poveda A, Clamp AR, et al. A randomized phase II (RP2) trial of ridaforolimus (R) compared with progestin (P) or chemotherapy (C) in female adult patients with advanced endometrial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15_suppl): 5009-5009.
- [87] Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(8): 930-936.
- [88] Soumerai TE, Donoghue M, Bandlamudi C, et al. Clinical utility of prospective molecular characterization in advanced endometrial cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5939-5947.
- [89] Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours; a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 531-540.
- [90] Van Tilburg CM, DuBois SG, Albert CM, et al. Larotrectinib efficacy and safety in pediatric TRK fusion cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 10010-10010.
- [91] Demetri GD, De Braud F, Driilon A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(7): 1302-1312.
- [92] Stenzinger A, van Tilburg CM, Tabatabai G, et al. Diagnosis and therapy of tumors with NTRK gene fusion[J]. *Pathologie*, 2021, 42(1): 103-115.

收稿日期: 2022-07-21 修回日期: 2020-10-08 本文编辑: 王海娟

【本文文献著录格式】

中国医师协会微创医学专业委员会妇科肿瘤学组, 山东省抗癌协会妇科肿瘤分会. 复发性子宫内膜癌诊治的中国专家共识(2022年版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(21): 1517-1527.

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2022.21.01